

Année 1972

N° 81

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

Diplôme d'Etat

LA CARBENICILLINE

Nouvelle Pénicilline Hémi-Synthétique

Active sur le Pyocyanique

Présentation de 18 Observations

et Revue de la Littérature

par

M. Alain MAYET

Né le 4 Mai 1944 à GACE -61-

Présentée et Soutenue Publiquement le

6 DEC. 1972

President: M. le Professeur MOREL



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

MM.	N...	Clinique obstétricale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIBE	Clinique chirurgicale A
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Sémiologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	N...	Clinique médicale A
	POULAIN	Médecine opératoire
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEV	Clinique médicale C

MM.	BRION	Psychiâtrie
	FABRE	Physiologie
	IZARD	Histologie et embryologie
	MOREL	Bactériologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	POILPRE	Psychiâtrie

MM.	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	FERNANDEZ	Physique médicale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOVAU	Rhumatologie
	MOULIN	Pharmacologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	THOMAS	Immunologie, hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550815_0002

Par délibération en date du 29 Mars 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A mes Parents,

A ma Femme,

A ma Fille,

A ma Famille,

A mes Amis,

avec toute mon affection.

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur C. MOREL
Professeur Agrégé de Microbiologie
à la Faculté de Médecine de CAEN.

Il m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de mon Jury.

Qu'il trouve ici l'expression de
ma sincère et respectueuse recon-
naissance pour son aide et sa
sympathique bienveillance.

Aux Membres de mon Jury,

Monsieur MOULIN,
Professeur Agrégé de Pharmacologie,

Durant les brefs contacts que nous
avons eus, votre accueil m'a tou-
jours été favorable et bienveil-
lant.

Je tiens à vous en remercier ici.

A Monsieur le Professeur Agrégé QUESNEL,

Anesthésiste-Réanimateur des Hô-
pitaux,

Chef du Département d'Anesthésie-
Réanimation du Centre Hospitalier
Universitaire de CAEN.

Qu'il veuille trouver ici l'expres-
sion de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé THOMAS,

Directeur du Centre de Transfusion
sanguine du Centre Hospitalier
Universitaire de CAEN.

Je vous remercie pour l'honneur que
vous m'avez fait en acceptant de
juger cette thèse.

A mes MAITRES,

de la Faculté de Médecine de CAEN.

Soyez assurés de ma profonde reconnaissance pour l'enseignement que vous m'avez prodigué au cours de mes années d'étude.

Aux Laboratoires

B E E C H A M - S E V I G N E

qui ont aimablement mis à ma disposition leur bibliographie.

Je les en remercie.

[illegible]

— 2 —

•

[illegible]

- 4 —

CHAPITRE I

HISTORIQUE DES PENICILLINES

[illegible]

En 1877, Pasteur attire l'attention sur le fait qu'un micro-organisme peut être un ennemi pour un autre microbe,

En 1897, un élève du S.S. Militaire de Lyon, Ernest Duchesne, présente une thèse intitulée :

"Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les micro-organismes - antagonisme entre les moisissures et les microbes".

Il concluait :

"Il semble résulter de quelques-unes de nos expériences, malheureusement trop peu nombreuses, qu'il importera de répéter et de contrôler, que certaines moisissures (*Penicillium Glaucum*), inoculées à un animal en même temps que des cultures très virulentes de quelques microbes pathogènes, sont capables d'atténuer dans de très notables proportions la virulence de ces cultures bactériennes. On peut donc espérer qu'en poursuivant l'étude des faits de concurrence biologique entre moisissure et microbe, on arrivera peut-être à la découverte d'autres faits, directement utiles et applicables à l'hygiène prophylactique et à la thérapeutique".

Il fallait attendre 1928 pour que résulte, de la conjonction d'un fait particulièrement heureux du hasard et de l'esprit d'observation d'un homme de laboratoire, Sir Alexander Flemming, la découverte de la première Pénicilline.

En effet, alors qu'il étudiait diverses espèces de staphylocoques en laboratoire à l'Hôpital Sainte-Marie de Londres, il remarque qu'une de ses cultures microbiennes était

contaminée par la présence d'une moisissure (dont les spores avaient été apportées par l'air), au voisinage de laquelle la croissance des bactéries était complètement inhibée. La moisissure responsable de ce phénomène étrange appartenait à un groupe de champignons inférieurs auxquels avait été donné le nom de Pénicilline, parce que leur appareil reproducteur représente l'aspect général d'un pinceau.

FLEMMING reconnut rapidement que l'inhibition du développement de sa culture de staphylocoques était due à la production, par le Pénicillium en question, d'une substance antibactérienne qui ne fut pas isolée, mais à laquelle il donna le nom de Pénicilline.

Cette découverte resta sans conséquence jusqu'en 1940. Il faudra attendre cette date pour que soient confirmées sur la souris, puis sur l'homme, les propriétés antibiotiques de la Pénicilline, grâce aux brillantes recherches d'une équipe de biochimistes de l'Université d'OXFORD (FLOREY, CHAIN et HEALLEY), et qu'en soient réalisées l'extraction et la purification, mais dans des conditions telles que la Pénicilline obtenue, était de qualité médiocre quant à son rendement et sa pureté.

L'efficacité de la substance in vitro, sa faible toxicité, la persistance de son activité, même en présence de sang, de pus ou de débris tissulaires, attirèrent l'attention des chercheurs anglais, sur les immenses possibilités que pouvait présenter son usage dans le traitement des blessures de guerre.

En 1942, fut réalisée, la première application thérapeutique, par FLEMMING lui-même, dont le succès fit décider sa fabrication à l'échelon industriel par les usines américaines.

En 1943, deux cents cas justiciables de la nouvelle thérapeutique, avaient été traités avec succès à la Mayo-Clinic et à l'Université de Yale. Cinq cents autres cas, en provenance des services médicaux des forces armées, venaient

s'y ajouter au cours de l'été de la même année. C'est de cette façon, que la carrière thérapeutique de la Pénicilline prit brillamment son envol.

Et depuis, bien que d'autres antibiotiques ne cessaient d'être découverts, les recherches sur la Pénicilline se poursuivaient. Et en 1957, elles amorcèrent un tournant décisif lorsque BACHELOR, DOYLE, NAYLOR et ROBINSON, attachés au centre de recherche d'une industrie pharmaceutique britannique, parvinrent à isoler et à caractériser le noyau chimique de base de la Pénicilline, noyau à partir duquel un grand nombre de dérivés nouveaux allaient pouvoir être synthétisés. La grande majorité des produits actuellement commercialisés est inactive sur les bactéries gram-négatives, mis à part l'Ampicilline. Ce groupe d'antibiotique très important en thérapeutique pour son activité bactéricide marquée et sa bonne tolérance est venu s'enrichir depuis quelques mois d'un produit nouveau, la CARBENICILLINE (BRL 2 064) dont l'intérêt est son action sur les gram-négatifs et en particulier sur le bacille Pyocyanique, agent du pus bleu.

C'est à sa meilleure connaissance que sera consacré ce travail.

-;-

CONCLUSIONS

Year	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100																																																																																																																																																																																																																																				
1990	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339

I - Les Pénicillines naturelles

a) noyau de la Pénicilline,

b) chaîne latérale.

II - Synthèse d'une Pénicilline.

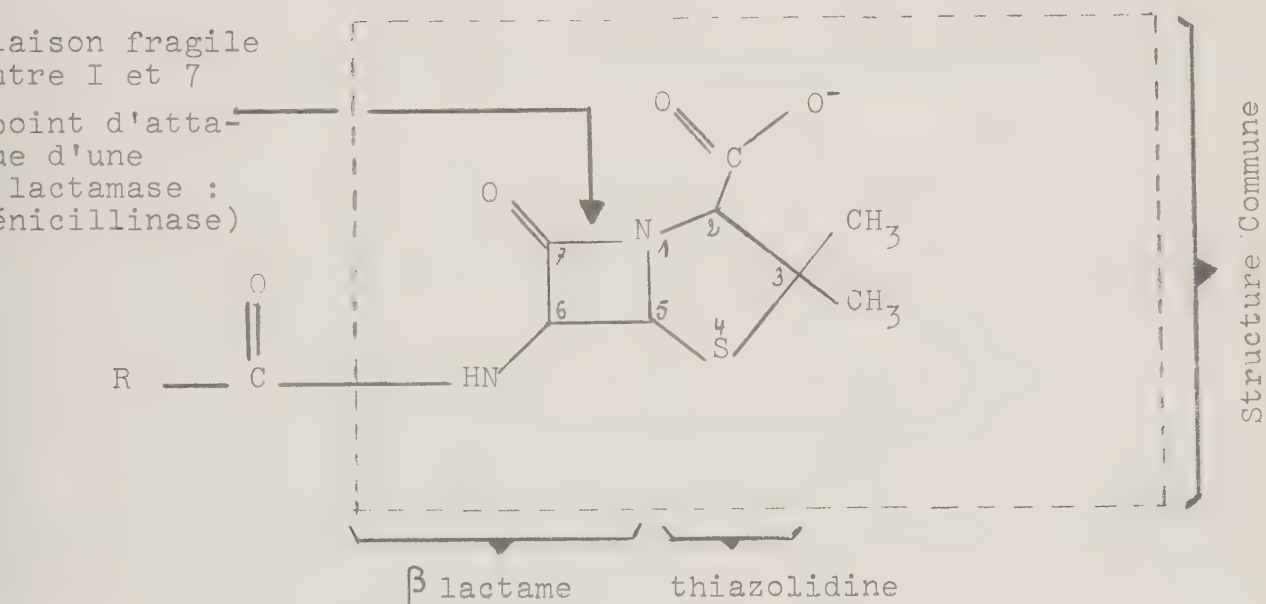
III - Classification des Pénicillines hémi-synthétiques.

- 5 -

I - LES PENICILLINES NATURELLES :

Ce que vers les années 1945, on appelait la "Pénicilline", produit à partir du *Pénicillium chrysogenum*, était en fait un mélange de plusieurs Pénicillines, parmi lesquelles les Pénicillines G, F, X et K. Ces Pénicillines douées chacune d'une activité thérapeutique différente parce qu'elles n'avaient pas une formule chimique identique, possédaient cependant une structure commune identifiée très tôt par les chimistes.

a) Noyau de la Pénicilline :



Cette structure chimique commune et caractéristique des Pénicillines, se compose de deux cycles formant ce qu'on appelle le noyau de la Pénicilline, les cycles β lactames et thiazolidine.

Le cycle thiazolidine est diméthylé et porte une fonction acide. Cette fonction acide a permis d'obtenir des sels.

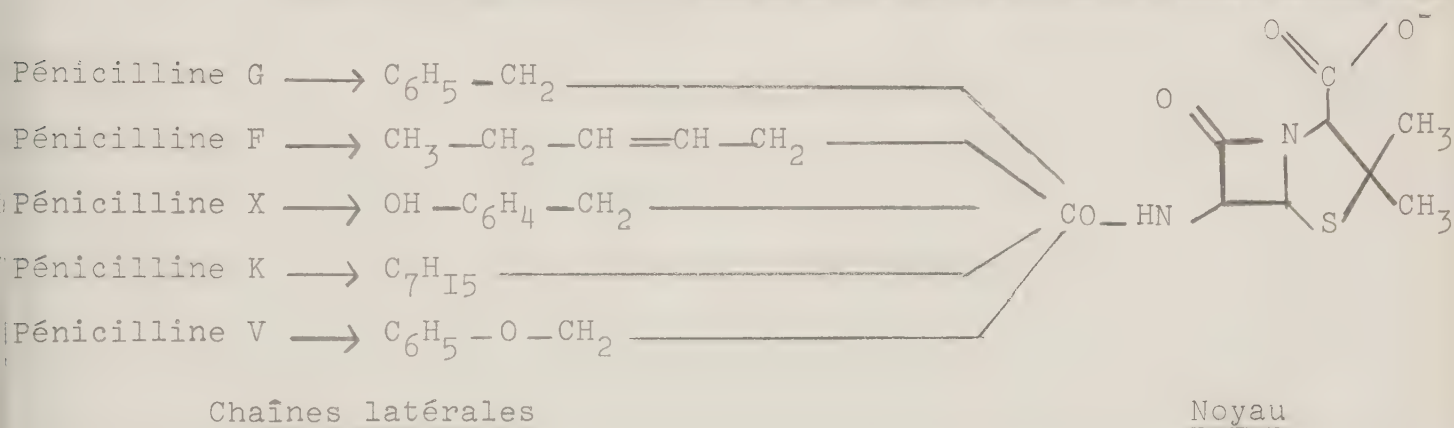
Le cycle β lactame porte un groupement
 $R - \text{CO} - \text{NH}$ dans lequel R représente :

b) La chaîne latérale (représentée par le symbole R).

Les Pénicillines donc ne diffèrent entre elles sur le plan chimique que par la nature de leur chaîne latérale.

C'est cette chaîne latérale qui confère à chacune des Pénicillines, ses caractéristiques thérapeutiques et pharmacodynamiques propres : ainsi peut-on figurer les différentes chaînes latérales de 5 Pénicillines naturelles . les Pénicillines G, F, X, K et V.

Chaînes latérales des Pénicillines naturelles G, F, X, K et V.



Seule la Pénicilline G paraissait présenter, pour les chercheurs de cette époque, un véritable intérêt thérapeutique. Il fut donc décidé de concentrer tous les efforts sur la production industrielle de la Pénicilline G, par des méthodes de biosynthèse, à partir du "Pénicillium chrysogenum".

Les chercheurs constatèrent d'autre part, qu'en ajoutant certaines substances, les précurseurs, on pouvait orienter vers la synthèse préférentielle de telle ou telle Pénicilline. Ainsi, pour orienter vers la synthèse de la

Pénicilline G, il faut donc ajouter, comme précurseur, du Phénylacétamide (dérivé de l'acide acétique), ou vers celle de la Pénicilline V, de l'acide phénoxyacétique.

Mais assez rapidement, il s'est révélé nécessaire d'ouvrir une seconde voie de recherche : celle de la synthèse chimique des Pénicillines, car la méthode de biosynthèse ne pouvait conduire qu'à la fabrication d'un nombre très restreint de Pénicilline, parmi lesquelles deux sont, il est toujours vrai, aussi indispensables en thérapeutique : la Pénicilline G et la Pénicilline V.

Les Pénicillines naturelles, quoique pour certaines très actives et encore largement utilisées, présentent des inconvénients :

- 1) instabilité dans le suc gastrique acide.
- 2) la sensibilité aux Pénicillinases bactériennes.
- 3) le spectre antibiotique restreint, en particulier vis-à-vis des germes gram-.
- 4) l'excrétion rénale rapide.
- 5) la faible pénétration dans le LCR.
- 6) la tendance à provoquer des réactions d'hypersensibilisation.

II - SYNTHESE D'UNE PENICILLINE :

En 1957, quatre savants des laboratoires de recherches BEECHAM (BATCHELOR, DOYLE, NAYLER et ROLINSON) parviennent à isoler sous une forme chimique pure le noyau de la Pénicilline.

* l'acide 6-amino pénicillanique.

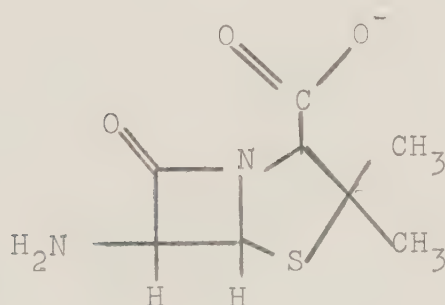
Circonstances dans lesquelles ils furent amenés à cette découverte :

Ces chercheurs réalisèrent la biosynthèse d'une

Pénicilline sans introduire de précurseur. Ils constatèrent alors que la substance formée dans le milieu de fermentation, sans précurseur, se révélait secondairement douée des propriétés antibactériennes (évaluées par dosage microbiologique).

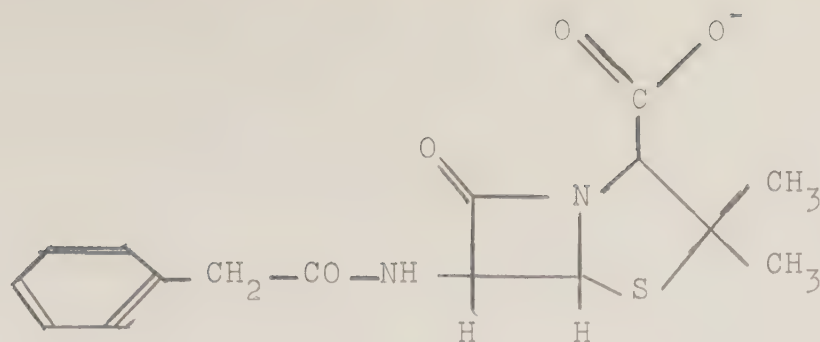
Cette dissociation dans les qualités chimiques et biologiques de la substance obtenue, leur fit émettre l'hypothèse qu'il s'agissait peut être du noyau de la Pénicilline.

Cette hypothèse se révélait exacte et très rapidement la substance fut obtenue à l'état cristallisé : c'était l'acide 6-amino-pénicillanique.



acide 6-amino-pénicillanique ou 6 APA

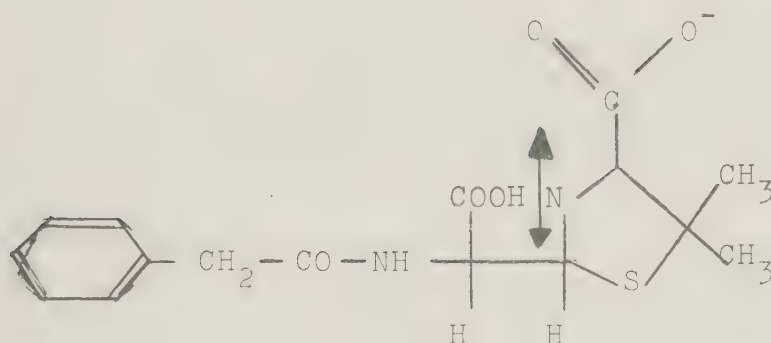
Les β lactamases ont la propriété d'ouvrir les cycles β lactames en donnant l'acide pénicilloïque dépourvu d'action antibiotique.



Pénicilline G

+

Pénicillinase



Acide pénicilloïque (inactif)

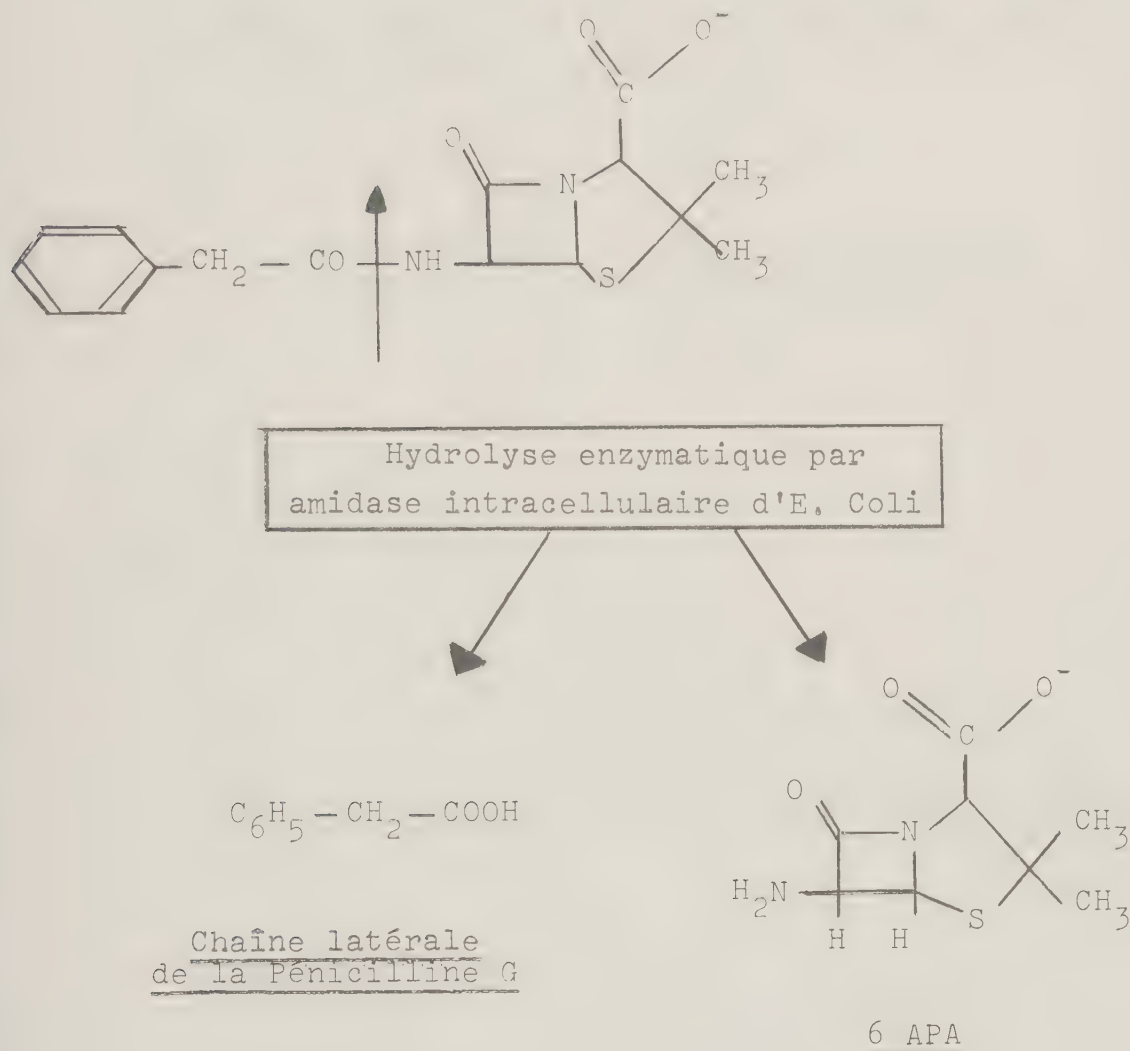
D'autres méthodes de synthèse du 6 APA ont été mises au point ultérieurement :

Scission de la Pénicilline G ou Pénicilline V en acide 6-amino-pénicillanique, et sa chaîne latérale, par hydrolyse enzymatique.

- en 1960, ROLINSON et Coll. réalisent ce type de synthèse avec des enzymes extracellulaires de type amidase, produits par certaines souches d'actinomycètes.

- Simultanément, KAUFMANN et Coll., démontrent que la même réaction d'hydrolyse enzymatique se produit lorsque la Pénicilline G est mise en présence d'amidase intracellulaire élaborée par E. COLI.

Préparation du 6 APA à partir de la Pénicilline G



C'est l'amidase intracellulaire d'E. COLI qui sert aujourd'hui à la préparation industrielle du 6 APA.

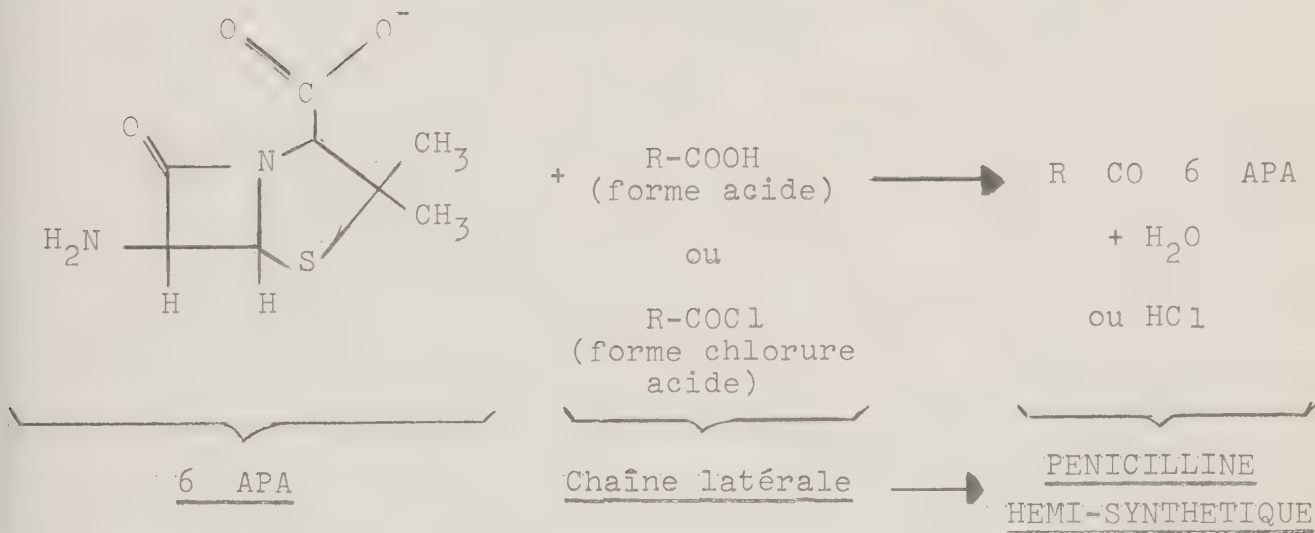
Il devenait dès lors possible d'envisager de greffer toutes sortes de chaînes latérales à ce noyau, qu'on pouvait désormais facilement obtenir, et ouvrir ainsi la voie à une série de nouvelles Pénicillines aux pro-

priétés antibactériennes et pharmacodynamiques variées, puisqu'on savait que les caractéristiques des Pénicillines reposaient justement sur la structure de leur chaîne latérale.

La greffe des chaînes latérales :

Ces différentes chaînes latérales pouvaient dans un premier temps être obtenues par synthèse chimique, puis, dans un deuxième temps, greffées (sous forme d'acide ou chlorure acide) sur le 6 APA.

Greffe d'une chaîne latérale sur le 6 APA

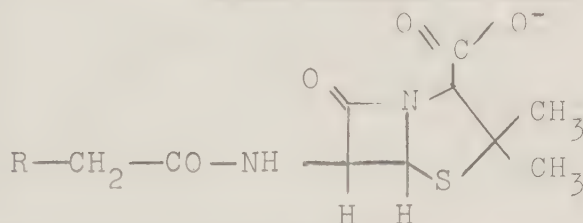


PREPARATION D'UNE PENICILLINE DE SYNTHESE

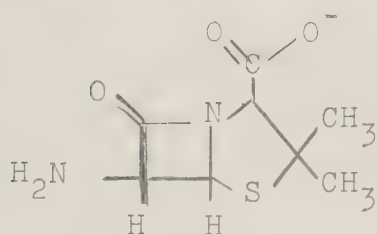
=====

I - BIOSYNTHESE : fermentation d'une culture de *Penicillium Chrysogenum* en présence d'un précurseur.

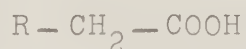
PENICILLINE (G ou V)



2 - Préparation de la chaîne latérale et du 6 APA sous l'action de l'amidase intracellulaire d'*E. COLI*.

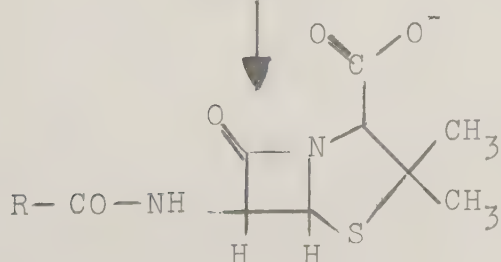
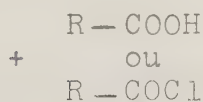


6 APA



Chaîne latérale
de la Pénicilline G ou V

3 - Greffe d'une chaîne latérale.



Pénicilline hémi-synthétique

III - CLASSIFICATION DES PENICILLINES HEMI-SYNTHETIQUES :

De toutes les Pénicillines hémi-synthétiques, nous retiendrons celles qui, actuellement, sont à la disposition des médecins.

Selon les performances spécifiques assurées par chacune d'elles : administrables per os, stabilité aux Pénicillinases, spectre d'activité antibactérien élargi, les Pénicillines hémi-synthétiques peuvent être classées en 3 groupes suivants .

· Le premier groupe comprend les Pénicillines acido-stables qui offrent l'avantage de leur voie d'administration per os, qu'autorise leur grande stabilité en milieu acide et dont le spectre antibactérien est semblable à celui de la Pénicilline G.

Le deuxième groupe comprend les Pénicillines résistantes à la Pénicillinase staphylococcique. Ce groupe comprend d'une part, la Méthicilline, et d'autre part, les Inoxazolyl-pénicillines qui sont, contrairement à la Méthicilline, acido-stables.

Les Pénicillines de ce groupe ont également un spectre étroit mais sont les seules Pénicillines actives sur le Staphylocoque doré, producteur de Pénicillinase et sont encore appelées Staphylopénicillino-résistants.

- - Les unes peuvent être administrées par voie entérale et parentérale :

L'OXACILLINE : BRISTOPEN *

La CLOXACILLINE : STAPHYBIOTIC *

La FLUCLOXACILLINE, non commercialisée.

- - Un dérivé de l'Oxacilline, utilisé uniquement per os :

La DICLOXACILLINE : DICLOCIL*, donne des taux sanguins comparables à ceux de la Cloxacilline et inférieurs à l'Oxacilline administrée per os.

Enfin, appartient à ce groupe, une Pénicilline uniquement injectable (voie intramusculaire ou intraveineuse).

La METHICILLINE (FLABELLINE* - PENISTAPH*), remarquable pour son activité constante sur les Staphylocoques pénicillino-résistants.

Les Pénicillines du groupe 3 ne montrent pas la même stabilité en présence de Pénicillinase staphylococcique, mais apportent en thérapeutique l'avantage d'un spectre large, s'étendant au domaine des germes Gram-négatifs, y compris le bacille Pyocyanique pour la CARBENICILLINE.

- - L'AMPICILLINE (PENBRITINE - PENICLINE - TOTAPEN), administrée par voie orale et parentérale (IM. et IV.) constitue la première Pénicilline active sur le Colibacille et certains Protéus. Son spectre d'activité couvre ainsi l'ensemble des bactéries Gram-positif et Gram-négatif, les plus fréquemment pathogènes en pratique courante.

Cet antibiotique présente l'avantage sur les Tétracyclines, d'ajouter à l'activité bactériostatique, inhibition du développement des germes qui lui sont sensibles, une activité bactéricide par lyse de la paroi bactérienne, commune à toutes les Pénicillines.

- - La CARBENICILLINE possède un spectre antibactérien comparable, mais elle est exclusivement utilisable sous forme injectable (car instable en milieu acide), soit en injection directe intraveineuse, soit en perfusion intraveineuse lente en solution isotonique (1 gr dans 30 ml d'eau bidistillée).

Son intérêt essentiel réside dans son activité sur le Pseudomonas aeruginosa, sur les Protéus ampicillino-résistants, et sur d'autres germes rares, tels les Moraxelles II, les Serratias, les Ristella, souvent responsables d'infections.

-:-

CLASSIFICATION DES PENICILLINES

=====

DETRUITES PAR L'ACIDITE STOMACALE

RESISTANTES A L'ACIDITE STOMACALE

		SENSIBLES A LA PENICILLINASE		RESISTANTES A LA PENICILLINASE	
		NOM SCIENTIFIQUE	NOM COMMERCIAL	NOM SCIENTIFIQUE	NOM COMMERCIAL
à action brève		BENZYL-PENICILLINE sodique	SPECILLINE G * PENICILLINE G *	METICILLINE sodique	FLABELLINE * PENISTAPH *
		CARBENICILLINE	PYOPEN *		
à action prolongée		PROCAINE BENZYL- PENICILLINE	FLOCILLINE *		
		PROCAINE BENZYL- PENICILLINE + BENZYL-PENICILLINE sodique	} BIPENICILLINE *		
		BENZYL-PENICILLINE sodique + BENETHAMINE BENZYL Pénicilline sodique			
		BENZYL-PENICILLINE sodique + BENETHAMINE BENZYL Pénicilline sodique	} BICLINOCILLINE *		
		BENZYL-PENICILLINE sodique + CLEMIZOLE BENZYL- PENICILLINE			
		BENZYL-PENICILLINE sodique + CLEMIZOLE BENZYL- PENICILLINE	} BELLOCILLINE *		
		PENETHACILLINE			
à action brève		PHENOXYMETHYL- PENICILLINE	ORACILLINE *	OXACILLINE sodique	BRISTOPEN *
		PHENETHICILLINE potassique	PENIPLUS * SYNTHECILLINE	CLOXACILLINE sodique	STAPHYBIOTIC *
		AMPICILLINE	} PENICILLINE * TOTAPEN * PENBRITINE * SUVIPEN *	DICLOXACILLINE sodique	DICLOCIL *
		METAMPICILLINE sodique			
		HETACILLINE			
		BENZATHINE BENZYL-PENICILLINE	EXTENCILLINE *		
		BENZYL-PENICILLINE sodique + BENZATHINE BENZYL-PENICILLINE	} PENEXTILLINE *		
		CLOMETOCILLINE			
			RIXAPEN *		

CHAPITRE III

ETUDE DE LA CARBENICILLINE

- - - - -

I - Propriétés physico-chimiques :

- A) Chimie
- B) Propriétés physiques
- C) Stabilité et conservation
- D) Compatibilités et incompatibilités physico-chimiques.

II - Toxicologie.

III - Pharmacocinétique :

- A) Méthodes
- B) Concentrations sériques
 - per os
 - injection intramusculaire
 - injection intraveineuse.
- C) Concentration dans les liquides extra-vasculaires
 - urines
 - L.C.R.
 - liquide pleural et péritonéal
 - bile
 - intra-articulaire.

IV - Spectre d'activité .

- A) Sur les Gram +
- B) Sur les Gram -

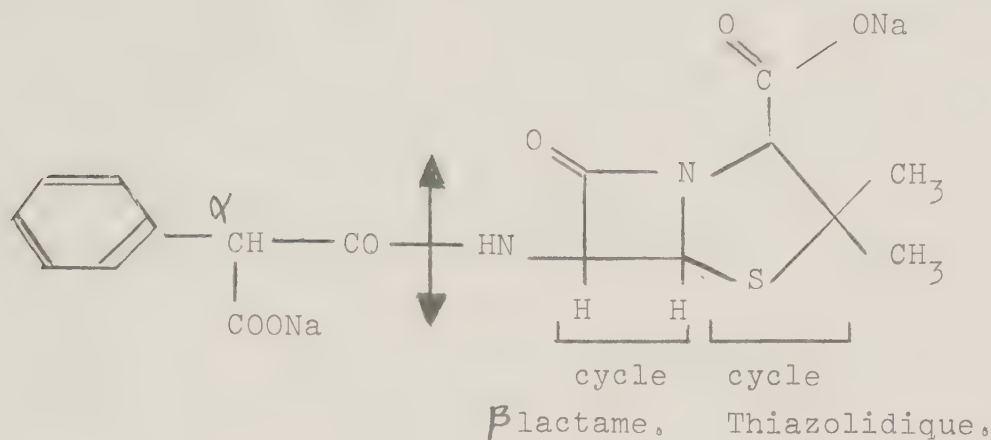
V - Résistance.

VI - Associations.

I - PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES :

A) Chimie :

La CARBENICILLINE a la formule développée suivante :



C'est le sel disodique de l'acide α Carboxyl-Benzyl-Pénicillanique.

La CARBENICILLINE ne possédant pas de substituant α attirant fortement les électrons, ce qui est une caractéristique commune aux Pénicillines acido-stables, on ne peut donc l'utiliser par voie buccale.

Son poids moléculaire est de 422,4. Un gramme de CARBENICILLINE contient 1,09 gr (soit 4,8 mEq) de sodium.

B) Propriétés physiques :

Elles concernent essentiellement l'hydrolyse en solution aqueuse.

La CARBENICILLINE est rapidement soluble dans l'eau, donnant une solution neutre limpide.

La CARBENICILLINE présente son maximum de stabilité dans la zone neutre. Cependant, à l'instar des autres Pénicillines, même en solution neutre, se produit une lente décomposition qui s'accélère fortement lorsque la température s'élève. Les Pénicillines se dégradent plus facilement en solution acide ou alcaline.

A température normale, la décomposition lente initiale provoque une baisse progressive mais lente du pH, à des valeurs inférieures à 5, ce qui augmente encore le taux d'inactivation et peut aboutir à la formation d'un précipité. Cette réaction principale d'hydrolyse en solution neutre ou alcaline entraîne l'ouverture du cycle β lactame labile, et la formation d'acide α Carboxybenzylpénicilloïque ou d'un de ses sels.

Les propriétés physiques de la CARBENICILLINE peuvent être résumées dans le tableau suivant.

TABLEAU I =====							
Poids moléculaire	Proportion de sodium		Solubi- lité dans (à 20°C)	Solution isotonique		pH solution à 10 %	Stabili- té en mi- lieu aci- de 1/2 vie à pH 2 et à 37°C
	%	mEqNa/g.		volume d'eau par gramme	concentra- tion appro- ximative		
422,4	10,9	4,8	1 g.dans 1,2 ml	28,5 ml	3,5 %	6 à 8	30 min.

C) Stabilité et conservation :

Il a été montré, que toutes les Pénicillines se polymérisaient plus ou moins rapidement. Ces produits de polymérisation, ainsi que d'autres substances macro-moléculaires ou protidiques sont éliminées, au cours des derniers stades de la fabrication, mais ils peuvent dans certaines conditions se reformer secondairement. On sait que la formation

de polymère en phase solide reste très limitée, mais la réaction est plus rapide en solution aqueuse. Le taux et le degré de polymérisation dépendent du temps de la température, de la concentration et du pH.

La perte d'efficacité de la CARBENICILLINE à l'état sec varie avec la température (cf. tableau II).

TABLEAU II =====						
TEMPERATURE	5°C	23°C	30°C	37°C	75°C	100°C
Perte d'activité de la CARBENICILLINE à l'état sec.	I %	6 %	12 %	17 %	5 %	20 %
	en deux ans			en 16 mois	en 6 heures	en 3 heures

(43) D'après LYNN,

La CARBENICILLINE sous forme de poudre sèche doit donc être conservée à une température maximale de plus de 5°C. L'activité, dans ces conditions, reste entière pendant deux ans.

-- Solutions à usage intra-musculaire.

En solution, la perte d'activité est plus grande. Une solution pour injection intra-musculaire, préparée en introduisant 2 ml d'eau bidistillée dans un flacon de 1 gr. de CARBENICILLINE, a perdu 1 à 2 % de son activité initiale après 6 jours de conservation à plus de 5°C. A 23°C, la perte d'activité se situe aux alentours de 6 % au bout de 24 heures et de 20 % au bout de 3 jours. (cf. tableau III).

TABLEAU III

=====

TEMPERATURE	5°C	23°C	33°C
Perte d'activité d'une solution de 1 gr. de CARBENICILLINE dans 2 ml d'eau	2 %	6 %	20 %
	en 6 jours	en 24 heures	en 3 jours

Il est toutefois recommandé d'utiliser des solutions extemporanées de CARBENICILLINE, afin d'éviter la formation de polymères responsables de réactions allergiques. La polymérisation en solution est un phénomène commun à la plupart des β lactamines.

-- Stabilité dans les solutés intra-veineux.

Au tableau IV, sont indiqués différents solutés à usage intra-veineux dans lesquels la CARBENICILLINE peut être dissoute, et la perte d'activité du produit dans ces solutés, au bout de 6 heures et 24 heures (à température ambiante).

En général, il n'est pas conseillé d'ajouter un médicament quelconque à un flacon de sang ou de soluté lipidique. Plus encore, il est contre-indiqué d'ajouter des Pénicillines aux hydrolysats de protéines ou à d'autres solutés protidiques, car il est probable qu'en présence de protéines ou de polypeptides non hydrolysés se forment des conjugués pénicilloïques. L'importance du rôle de ces conjugués préformés dans l'allergie de la Pénicilline est maintenant démontrée.

TABLEAU IV
=====

Solutés intraveineux	Concentration en CARBENICILLINE	Perte d'activité de la CARBENICILLINE à 23°C.	
		en 6 heures	en 24 heures
Soluté de Chlorure de sodium à 9 %	2 %	4 %	4 %
Sérum glucosé à 5 %	2 %	3 %	5 %
Sérum glucosé salé	2 %	1 %	4 %
Soluté de Bicarbonate de sodium à 14 P.1000	3 %	4 %	6 %
Solution de Ringer	0,2 %	3 %	4 %
Solution de Rhéomacrodex à 10 % dans Soluté de Chloru- re de sodium à 9 P.1000	2 %	4 %	8 %
Solution de Rhéomacrodex à 10 % dans Sérum Glucosé à 5 %	2 %	3 %	9 %

D'après LYNN (43).

Le tableau V montre la stabilité de la CARBENICILLINE sodique dans 3 solutions intraveineuses contenant de l'Hydrocortisone.

TABLEAU V =====				
CARBENICILLINE disodique (acide libre p/V à 3 %) avec 0,02 % p/V de suc- cinate d'Hydrocortisone sodique dans :	Temps	Inspection visuelle	pH	Perte d'activité de la CARBENICILLINE à 25°C
Solution physiologique	0	limpide et incolore	6,60	-
	6 H.	idem	6,30	2 %
	24 H.	idem	5,95	4 %
Dextrose à 5 %	0	limpide et incolore	6,60	-
	6 H.	idem	6,40	I %
	24 H.	idem	6,03	I %
Dextrose en Solution Saline	0	limpide et incolore	6,60	-
	6 H.	idem	6,35	2 %
	24 H.	idem	6,03	I %

Ces résultats montrent qu'il y a une perte mini-
me d'activité antibiotique, et que la stabilité de la
CARBENICILLINE n'est pas affectée par l'addition d'Hydrocor-
tisone.

Conclusions :

La CARBENICILLINE doit être conservée sous for-
me de poudre sèche, à une température de +5°C maximum. L'ac-
tivité reste entière, dans ces conditions, pendant 2 ans.

Lorsque la poudre est dissoute dans l'eau bidis-
tillée, la solution obtenue est active 5 jours entre +2°C

et +4°C et 24 heures au maximum, à température ambiante (20 à 25°C).

D) Compatibilités et incompatibilités physicochimiques :

Certaines associations avec d'autres antibiotiques, résumées au tableau VI, peuvent provoquer des précipitations, empêcher la CARBENICILLINE de se dissoudre ou entraîner un changement de coloration des solutions.

D'un point de vue purement bactériologique, il faut souligner l'antagonisme habituel retrouvé in vitro entre la CARBENICILLINE d'une part, le Chloramphénicol, les Tétracyclines et la Rifampycine d'autre part.

De récentes études ont montré qu'en présence de fortes concentrations de CARBENICILLINE, la Gentamicine peut subir une inactivation de l'ordre de 50 % en 36 H. (P. NOONE, J.R. PATTISON).

Par contre, la Synergie peut se manifester lorsque l'on associe à la CARBENICILLINE, les Oligosaccharides (et en particulier la Gentamicine (cf. figure 3), la Streptomycine, la Colistine et les Céphalosporines.

D'autre part, il est encore intéressant de mentionner quelques notions actuellement acquises :

- I- La stabilité de la CARBENICILLINE dans un soluté salé isotonique, n'est pas altérée par la présence de 10 unités internationales ml d'Héparine.
- II- Comme nous l'avons déjà vu précédemment, la stabilité de la CARBENICILLINE avec le succinate d'Hydrocortisone sodique, n'est pas affectée durant 24 H. Cependant un léger trouble peut quelquefois apparaître en 6 H. Comme la CARBENICILLINE doit être administrée en perfusion intermittente rapide (5 g. dans 100 ml, à répéter 6 fois par jour), la durée de la perfusion ne peut généralement pas dépasser 30 à 40 minutes et il est peu probable que ce problème se présentera.

TABLEAU VI
=====

<u>ANTIBIOTIQUES</u>	<u>CARBENICILLINE</u>	<u>REMARQUES</u>
STREPTOMYCINE (1 g + 2 ml d'eau)	Incompatible	Compatible si on ajoute 1 ml d'eau en plus de la solution.
KANAMYCINE (1 g + 4 ml d'eau)	Compatible	Dissoudre très lentement.
GENTAMICINE (80 mg + 2 ml d'eau).	Incompatible	
CEPHALORIDINE (1 g + 2,5 ml d'eau)	Compatible	Dissoudre lentement.
POLYMYXINE B (250 000 U + 2 ml d'eau)	Compatible	Dissoudre lentement.
COLIMYCINE (500 000 U + 2 ml NaCl à 9 P.1000)	Compatible	
TETRACYCLINES et OXYTETRACYCLINE	Incompatible	
CHLORAMPHENICOL (succinate) (400 mg/ml dans 2 ml d'eau) (250 mg/ml dans 2 ml d'eau)	Incompatible Compatible mais	solution très visqueuse, dissoudre très lentement.
ERYTHROMYCINE		
NOVOBIOCINE (500 mg + 5 ml d'eau)	Compatible	
LINCOMYCINE (600 mg dans 2 ml d'eau)	Incompatible Compatible si	l'on dissout la CARBENICILLINE dans 2 ml d'eau avant le mélange.

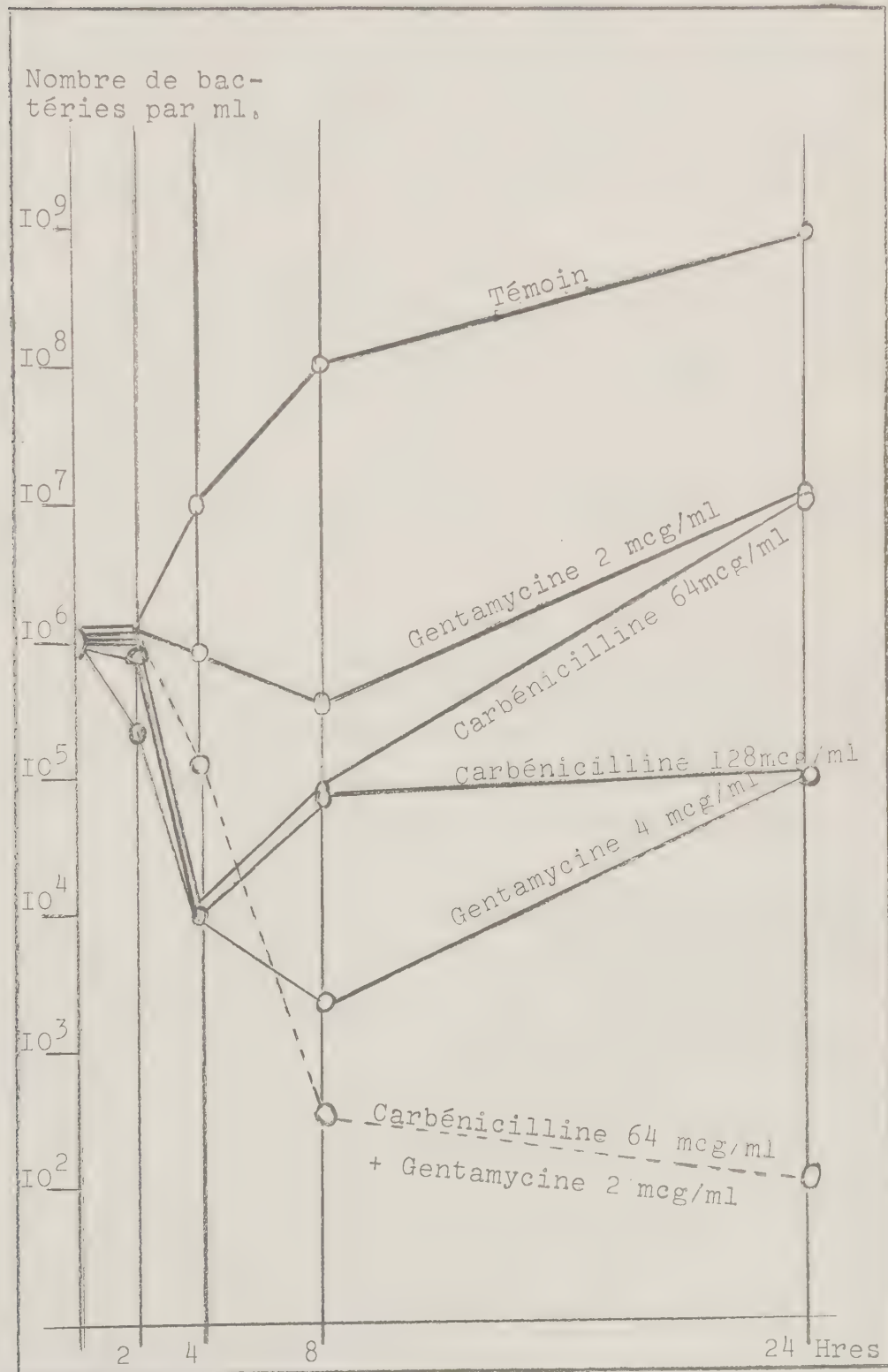
D'après LYNN (44)

FIG. 3

=====

Cinétique de l'action bactéricide de l'association
Carbénicilline-Gentamycine sur 1 souche de Ps. Aeruginosa.

D'après J. DUVAL (25)



Les solutions de CARBENICILLINE, plus Hydrocortisone devront cependant être inspectées pendant l'administration et être écartées si un trouble se manifestait.

II - TOXICOLOGIE : =====

La toxicité aigüe de la CARBENICILLINE a été étudiée sur deux espèces animales par les deux voies les plus utilisées, la voie intra-veineuse et la voie sous-cutanée. Elle s'est révélée faible, quelle que soit la voie ou l'espèce.

La toxicité par voie veineuse en perfusion, a été étudiée en déterminant la dose minimum mortelle à 20 % de CARBENICILLINE dans du soluté physiologique normal, perfusée au rythme de 1 ml/mn, avoisine 13 g/Kg.

L'étude de la toxicité semichronique, faite sur des rats Sprague-Dawley, a montré une absence d'action sur la croissance.

En second lieu, la surveillance hématologique, numération globulaire, formule leucocytaire et dosages spectrophotométriques d'hémoglobine, ne révèle pas de différence notable avec les animaux témoins, sauf un abaissement de taux d'hémoglobine pour les seuls mâles traités à doses fortes.

Enfin, un certain nombre de paramètres ont été étudiés sur le plan biochimique : taux en Cl - HCO_3 - protides - albumine - phosphatases alcalines - bilirubine totale - urée - glucose (les dosages ont été effectués en fin de traitement et sur prélèvement sanguin). Seule une augmentation de la bilirubinémie chez les animaux mâles traités à fortes doses a été constatée. Des contrôles histologiques du foie, de la rate, des reins, des surrénales et du point d'injection ont également été faits. Il n'y a pas eu de variations significatives dans la morphologie des organes étudiés pour le foie, la rate, les surrénales. Quant au point d'injection, un oedème légèrement inflammatoire dissociant les fibres musculaires striées a été noté

chez la moitié des animaux. Pour les reins, la structure est demeurée absolument normale. Enfin, le comportement s'est montré normal durant l'essai.

L'étude de la toxicité subaiguë a été pratiquée par la voie intramusculaire et intraveineuse sur des chiens Beagle mâles, traités pendant six semaines à 5 fois la dose usuelle maximale journalière. La mauvaise tolérance de la voie intramusculaire a amené à utiliser un certain nombre d'emplacements et à les varier. De même, sur le plan veineux, les veines saphènes externe et interne et enfin les jugulaires ont été utilisées.

Il n'y a pas eu d'action sur la croissance. La température rectale notée chaque jour a montré un abaissement régulier. Les examens hématologiques et biochimiques n'ont montré aucune variation significative. Enfin, l'histologie a montré une nécrose importante au point d'injection ainsi qu'une sclérose veineuse. Et dans le cas d'injection par voie veineuse, une thrombose localisée de la veine, associée à une fibrose légèrement inflammatoire a été notée.

En dernier lieu, un autre essai sur le chien a été pratiqué à doses thérapeutiques dans les conditions normales d'emploi. Il a été constaté une excellente tolérance générale et une tolérance locale satisfaisante.

Conclusions :

La CARBENICILLINE présente une toxicité pratiquement nulle, mais des incidents d'utilisation sont possibles.

- a- La tolérance locale est satisfaisante. Cependant, l'injection intramusculaire peut être douloureuse et il faut utiliser le produit à une dilution suffisante en solution isotonique pour éviter l'irritation des veines.
- b- Sur le plan de la tolérance générale, plusieurs points sont à signaler :

- - s'agissant d'une bêta lactamine, l'existence d'une allergie croisée entre la CARBENICILLINE et les autres produits du groupe.

- - la toxicité neurologique du produit est celle de toutes les Pénicillines. On doit donc être très prudent dans l'emploi intrarachidien de la CARBENICILLINE (50 mg au maximum) et réserver cette voie aux indications impératives (méningites à Pyocyanique). Dans certains cas, les posologies égales ou supérieures à 30 g par jour peuvent déterminer dans le cerveau des concentrations proches des concentrations convulsivantes.

- - la CARBENICILLINE est un sel disodique, dont une dose de 30 grammes contient 3,30 grammes de sodium. Il est nécessaire d'en tenir compte chez les insuffisants cardiaques.

- - l'élimination se faisant surtout par voie rénale, la posologie doit être aménagée, lorsqu'il existe une insuffisance rénale en fonction de la clearance de la créatinine.

La surveillance en cas d'insuffisance rénale doit également porter sur le plan hématologique, car des troubles de coagulation ont été décrits dans cette circonstance.

La tolérance hépatique est bonne, mais une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines a pu être notée, totalement réversible à l'arrêt du traitement (49).

III - PHARMACOCINETIQUE :

=====

La CARBENICILLINE n'est pas absorbée lorsqu'elle est administrée per os. La voie d'administration est intramusculaire et surtout intraveineuse. Elle est éliminée au niveau des reins, et les taux sériques augmentent au cas d'insuffisance rénale ou d'administration de Probénicide.

A) Méthodes :

Les concentrations de la CARBENICILLINE dans les liquides physiologiques ou pathologiques ont été étudiées par l'action de cet antibiotique, sur une souche de Pyocyanique,

(NCTC IO490 Ellsworth strain I973) utilisés comme germe-test.

En effet, les faibles quantités de Benzyl-pénicilline contenues dans la CARBENICILLINE peuvent fausser les résultats si les souches-tests sont *Sarcina lutea* ou *Staphylococcus aureus*; ces souches étant souvent plus sensibles à la Benzyl-pénicilline. Au contraire, le *Pyocyanique* NCTC IO490 est sensible à la CARBENICILLINE, mais relativement résistant à la Benzylpénicilline (au moins 500 mcg/ml) (3).

B) Concentrations sériques :

Elles ont été étudiées après différentes voies d'administration (3), (10), (40), (82).

I- Per os :

Comme on pouvait s'y attendre, les taux sériques mesurés 30 mn, 1, 2, 4 et 6 heures après absorption de 500 mg à des volontaires sont nuls (inférieurs à 1 mcg/ml), les taux urinaires : moins de 1 % de la dose administrée. Cette voie n'est pas utilisable.

2- Injection intramusculaire .

Des sujets sains ont reçu des doses de 250, 500 ou 1 000 mg. Les taux sériques ont été mesurés aux mêmes intervalles que lors de la prise orale; les urines de 6 heures ont été recueillies. Sans retenir les résultats obtenus avec les deux premières doses, les taux atteints dans le sérum ont été, après injection de 1 gramme, supérieurs à 20 mcg/ml pendant les deux premières heures, tombant à 10 mcg/ml après 4 heures et à 3,7 à la 6ème heure.

Les quantités de CARBENICILLINE éliminées en 6 heures dans les urines représentaient 84 % de la dose administrée.

L'effet de la Probénicide, conseillé par les auteurs anglo-saxons, a été étudié chez 10 sujets recevant 1 gramme de CARBENICILLINE, ce médicament permet l'obten-

tion de taux plus élevés et plus durables. Ses résultats sont figurés dans le tableau suivant, emprunté à KNUDSEN et Coll. (40). La Probénicide a été administrée à la dose de 1 gramme, 10 H. et 1 H. avant l'injection intramusculaire chez des sujets recevant 1 000 mg de CARBENICILLINE.

Concentrations sériques moyennes en mcg/ml
après injection de 1 gramme de CARBENICILLINE
par voie IM.
=====

	30 mn.	1 H.	2 H.	4 H.	6 H.
Sans Probénicide	26,8	29,4	22,2	10,8	3,3
Avec Probénicide	25,7	39,9	48,0	27,4	19,4

En 6 heures, le pourcentage de la quantité administrée dans les urines a été de 84 % sans Probénicide, 48 % après utilisation de ce médicament.

3- Injection intraveineuse :

L'injection intraveineuse lente de 1 gramme de CARBENICILLINE en solution aqueuse stérile sous le volume de 10 ml a donné les résultats moyens suivants indiqués dans la figure ci-après (fig. 4).

Après 15 et 30 mn, 1, 2, 4 et 6 heures :

140, 120, 58, 30, 4.

Et inférieur à 3, en mcg/ml de sérum.

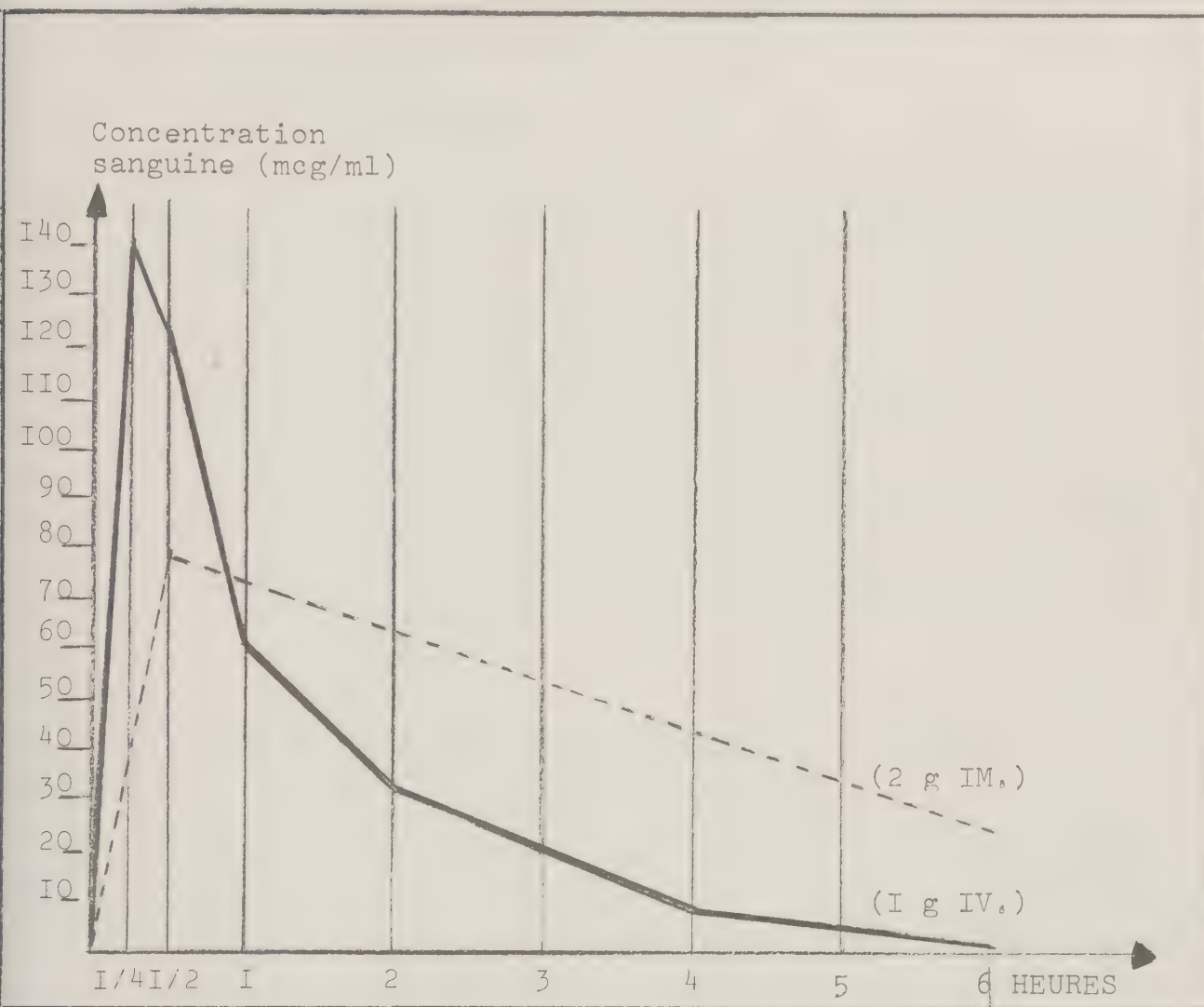
Les taux sont élevés, supérieurs à 100 mcg/ml, pendant les trente premières minutes, 58 et 30 après une et deux heures. La chute est ensuite rapide.

Nous verrons plus loin l'intérêt en thérapeutique, d'obtenir parfois des taux élevés.

FIG. 4

=====

TAUX SÉRIQUES TOTAUX DE CARBENICILLINE APRES IV. DE 1 G ET IM. DE 2 G



LEGENDE :

- Concentration sérique après 1 g IV. (d'après KNUDSEN)
- Concentration sérique après 2 g IM. (d'après NAUMANN).

C) Concentration dans les liquides extravasculaires :

I- Dans les urines :

Comme nous l'avons déjà dit, les taux urinaires dépendent de la dose injectée et du mode d'administration (IM. ou IV.). Ils sont plus élevés après injection intraveineuse.

2- Dans le LCR. :

Le passage dans le liquide céphalo-rachidien est fonction, comme pour toutes les Pénicillines, de l'état des méninges. Chez un sujet dont les méninges étaient normales, HOFFMANN (29) a mesuré une concentration de 37 mcg/ml dans le liquide céphalo-rachidien au moment où le taux sérique atteignait 320 mcg/ml₃.

Chez un nourrisson atteint de méningite, recevant 1 g/kg/24 H. de CARBENICILLINE, BAMBERGER (6) a trouvé, quatre heures après une injection intraveineuse de 50 mg, 86 mcg/ml dans le sang et 37 mcg/ml dans le LCR.

3- Dans le liquide pleural et péritonéal :

Des taux supérieurs aux taux sanguins ont été retrouvés par HOFFMANN, CESTERO, BULLOK (30). Ainsi, 3 heures après une injection de 4 grammes de CARBENICILLINE, un malade atteint d'emphysème avait un taux sanguin à 67 mcg/ml et une concentration de 152 mcg/ml dans le liquide pleural.

Chez un autre malade ascitique et insuffisant rénal, à des concentrations sanguines de 510 à 470 mcg/ml, correspondaient respectivement dans le liquide péritonéal des taux de 800 et 525 mcg/ml.

4- Dans la bile :

Des taux de 330 à 553 mcg/ml ont été mesurés au cours des quatre premières heures suivant une injection intramusculaire de 1 gr de CARBENICILLINE (65), et laisse prévoir l'efficacité du produit dans les infections à gram-négatif.

5- Enfin, la diffusion est également bonne dans le liquide intra-articulaire : 75 mcg/ml, après 3 jours de traitement, à la dose de 18 g/24 H. par voie veineuse (48).

IV - SPECTRE D'ACTIVITE : =====

Parmi les nombreux critères qui permettent de préjuger de l'activité des antibiotiques, en thérapeutique humaine, il en est un dont l'importance est fondamentale : c'est l'activité bactériostatique "in vitro" de l'antibiotique qui s'exprime par la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) * pour les espèces microbiennes pathogènes, et qui permet de définir le spectre d'activité d'un agent anti-bactérien. Ce critère est irremplaçable, et la mise au point de méthodes microbiologiques simples a rendu possible la pratique universelle et quotidienne de l'antibiogramme standard.

Comme pour les autres antibiotiques, ce critère permet d'évaluer l'activité antibactérienne de la CARBENICILLINE.

Les CMI "in vitro" sont pour la majorité des souches, égales ou inférieures à 50 ou 100 µg/ml. Il existe dans la détermination des CMI, un "effet inoculum", tel que la CMI s'élève quand l'inoculum est plus abondant. Sur le plan pratique, les CMI exprimées correspondent habituellement à un inoculum standardisé de 10^5 germes/ml. (82).

En général, la CARBENICILLINE a un spectre comparable à celui de l'Ampicilline bien qu'un peu plus étroit comme cette dernière, elle n'est pas active contre les germes qui sécrètent une Pénicillinase. Elle possède un spectre d'activité large envers les germes Gram positif et Gram négatif. Cependant son activité sur les staphylocoques, streptocoques et autres Gram positif, est nettement inférieure à celles d'autres Pénicillines, en particulier, de l'Ampicilline, et son intérêt est donc très limité en clinique dans ce domaine.

CMI : concentration en antibiotique inhibant la croissance des germes au bout de 48 H.

Envers les germes Gram négatif, son activité est comparable à celle de l'Ampicilline (tableau I).

La valeur particulière de la CARBENICILLINE réside dans son activité, unique parmi les Pénicillines, contre le *Pseudomonas Aeruginosa* (Pyocyanique). Elle est également active contre beaucoup de souches de *Protéus Morgani*, *Rettgeri* et *Vulgaris* (habituellement résistants à l'Ampicilline), ainsi que contre les souches de *Protéus Mirabilis* qui ne sécrètent pas de Pénicillinase (habituellement sensibles à l'Ampicilline).

A) Activité sur les Gram positif :

Comme nous l'avons déjà vu, l'activité sur les bactéries à Gram positif est bonne. Elle est toutefois moins marquée qu'avec l'Ampicilline ou la Pénicilline G (I7).

Pour l'entérocoque, l'action est faible; d'autre part, cette action est largement diminuée vis-à-vis des bactéries productrices de Pénicillinase (3).

B) Activité sur les Bactéries à Gram négatif :

C'est évidemment le chapitre le plus important. En effet, mise à part l'Ampicilline, les membres de la famille de la Pénicilline n'ont pas d'action sur ces germes. D'ailleurs, pour nombre de bactéries, la comparaison de l'activité avec celle de l'Ampicilline mérite d'être mentionnée (voir tableau I).

Escherichia coli .

Les CMI trouvées se situent entre 1,5 et 100 mcg/ml, en général, avec un maximum de fréquence pour 5 mcg/ml environ. Quelques souches ont une CMI supérieure à 200 mcg/ml. Il faut également noter la relative sensibilité des souches résistantes à l'Ampicilline, 8 contre 35 mcg (I7). Résultats donnés en fonction de la technique utilisée par l'auteur : méthode de diffusion en gélose.

TABLEAU I
=====

Activité de la CARBENICILLINE et de l'AMPICILLINE
envers les bactéries à Gram négatif
d'après ROLINSON
=====

<u>Concentration minimale inhibitrice* mcg/ml.</u>	<u>CARBENICILLINE</u>	<u>AMPICILLINE</u>
Escherichia Coli.....	5,0	5,00
Klebsiella aerogenes.....	250	500
Salmonella typhi.....	12,5	1,25
Shiella sonnei.....	5,0	2,5
Protéus mirabilis.....	2,5	1,25
Protéus morgani.....	5,0	125
Protéus rettgeri.....	2,5	50
Protéus vulgaris.....	5,0	50
Pseudomonas aeruginosa.....	50	Sup. à 500
Vibrio cholerae.....	2,5	2,5
Haemophilus influenzae.....	0,5	0,25
Neisseria gonorrhoeae.....	0,02	0,01
Bordetella pertussis.....	0,25	1,0
Pasteurella septica.....	1,25	0,25
Brucella abortus.....	2,5	0,5

* Dilution sériée en gélose.

Salmonella :

Selon les publications, la CMI varie de 12,5 à 0,5 mcg/ml, avec un maximum de fréquence vers 2 mcg/ml.

Klebsiella :

Pour la grande majorité des souches, la CMI est très élevée, et ces bactéries sont inaccessibles à cette thérapeutique. On note en effet, dans la littérature, des chiffres en règle supérieurs à 200 mcg. La majorité de ces bactéries sont Pénicillino-dégradantes, et d'autres travaux ont montré qu'au moins 50 % des souches avaient des CMI supérieures à 16 pour l'Ampicilline. On connaît toutefois de rares souches, non productrices, qui semblent sensibles, dont la CMI est basse, de l'ordre de 1 mcg.

Protéus :

On sait la place de plus en plus grande que prennent ces bactéries, volontiers sélectionnées par l'antibiothérapie, en particulier par les Tétracyclines et la Colistine. Divers auteurs ont montré l'intérêt de l'action de la CARBENICILLINE sur ces bactéries (3) (17). Schématiquement, les Protéus montrent une bonne sensibilité à ce produit. De toutes les bêta-lactamines, la CARBENICILLINE semble la plus active.

On trouve dans la littérature, selon les auteurs et les modalités techniques utilisées, des CMI variant de 0,5 à 5 mcg avec une fréquence plus grande pour 2,5 à 5 mcg.

Pourtant, si ces chiffres sont valables pour la grande majorité des souches, toutefois des exceptions existent. Ces valeurs sont vérifiées pour Protéus rettgeri, Protéus morgani, Protéus vulgaris, mais une réserve doit être faite pour Protéus mirabilis. Il semble, en effet, que si la résistance des Protéus est liée à la production d'une pénicillinase, celle élaborée par ce dernier germe soit plus active sur la CARBENICILLINE que celle produite par les trois autres; dans ce cas, les CMI peuvent être très élevées, supérieures à 500 mcg/ml. Enfin, quelques souches de Protéus semblent être des résistants "intrinsèques" et présentent des CMI à 250 mcg/ml et plus.

Les activités comparées de l'Ampicilline et de la CARBENICILLINE sont peu différentes. Les *Protéus rettgeri*, *morganii*, *vulgaris* sont plus volontiers ampicillino-résistants et montrent une bonne sensibilité pour la CARBENICILLINE. Les *Protéus mirabilis*, non producteurs de pénicillinase, ont une sensibilité similaire vis-à-vis des deux produits; les souches résistantes à un produit le sont à l'autre.

Pseudomonas aeruginosa ou Pyocyanique :

L'activité de la CARBENICILLINE sur le Pyocyanique a centré les travaux sur cette bactérie, qui pose des problèmes thérapeutiques majeurs. La quasi-totalité des publications de la littérature en fait mention. La Colistine exceptée, l'arsenal antibiotique est très limité; les CMI se situant souvent au-delà de la concentration critique maxima.

Sur le plan clinique, la remarquable tolérance, les doses utilisables, l'élimination urinaire sous forme active et les taux sériques élevés possibles, font que le Pyocyanique est accessible.

L'étude des CMI montre que celles-ci sont réparties entre 0,5 et 500 mcg/ml, très rarement plus. Mais la fréquence la plus grande est autour de 50 mcg/ml : concentration aisément atteinte en clinique. Il faut ajouter que celles dont la CMI est à 100 sont encore à la portée du thérapeute et qu'en règle, il faut considérer comme résistant tout germe dont la CMI dépasse 128 mcg/ml.

Pour les rares souches résistantes à 1 000 mcg/ml, il ne semble pas qu'un facteur de résistance transmissible existe. Il n'a pas actuellement été mis en évidence.

Enfin, les souches très sensibles (CMI à 1 mcg ou moins) sont intéressantes au laboratoire; elles permettent l'étude des concentrations dans les liquides biologiques.

Autres bacilles à gram négatif :

Les *Entérobacter* et *Serratia* étudiées ont révélé, à des degrés variables, leur sensibilité.

V - RESISTANCE A LA CARBENICILLINE :

=====

Tous les antibiotiques qui possèdent un cycle β lactame (Pénicillines et Céphalosporines) empêchent la formation de la paroi des bactéries sensibles, lorsqu'elles sont en phase de croissance exponentielle. Dans les milieux de culture de tonicité habituelle, cet effet aboutit à la mort des bactéries par éclatement de la membrane cellulaire. Cette propriété étant générale, il n'y a pas de raison que la CARBENICILLINE ne se comporte pas de cette façon.

Ce fait a été confirmé par tous les auteurs utilisant la technique conventionnelle d'étude des effets bactéricides en milieu liquide, consistant à numérer, après des temps de contact variables, les bactéries capables de survivre dans une gamme de concentrations croissantes.

Cependant, in vitro, après une période initiale où les bactéries sont rapidement tuées, on note une reprise de croissance de la culture dont l'explication n'est pas encore élucidée.

Il ne semble pas, en tout cas, s'agir de sélection de souches résistantes, puisque la sensibilité de ces souches ne diffère pas de celle de la culture initiale.

Mais dès les premières utilisations cliniques, on a décrit des souches de *Pyocyanique* résistantes à la CARBENICILLINE. Trois mécanismes d'acquisition de résistance ont été invoquées :

- Résistance par mutation à échelons multiples, comme pour les autres Pénicillines. La sélection des mutants est certainement favorisée par l'emploi de doses insuffisantes.
- Hétérogénéité des souches de *Pseudomonas* contenant, avant tout contact avec la CARBENICILLINE, des "variants" hautement résistants (8).
- Transfert de facteurs de résistance extra-chromosomique (10), (42).

VI - ASSOCIATIONS : =====

En raison de la gravité des infections en cause lors d'un traitement par la CARBENICILLINE, une association avec un autre produit peut être envisagé. C'est un point important, particulièrement étudié par J. DUVAL (25), auquel nous empruntons, pour la plus grande partie, la matière de ce chapitre.

- A) Raisons des associations.
- B) Matériel et méthodes d'étude des associations.
- C) Résultats.
- D) Conclusions.

A) Raisons des associations :

Il est peut être bon de rappeler brièvement quelles sont les raisons théoriques motivant la prescription d'antibiotiques associés.

Des associations d'antibiotiques sont souvent prescrites dans un souci d'élargissement du spectre :

- soit à titre de traitement d'urgence pendant la durée des investigations, en cas de maladie grave, non encore diagnostiquée avec précision.
- soit pour traiter une infection mixte à plusieurs germes ou supposée telle.
- mieux encore, pour diminuer les risques de sélection d'un mutant résistant.
- d'autre part, (là est la principale raison de prescrire une association), il est possible d'obtenir un effet synergique sur une bactérie donnée dans le traitement des affections graves.

C'est ce dernier aspect du problème que nous allons envisager ici. De ce point de vue, depuis les tra-

vaux de JAWETS (1952), on sait qu'il n'est pas indifférent d'associer n'importe quels antibiotiques : l'effet pouvant être favorable, mais aussi défavorable.

Les règles générales énoncées par cet auteur, sont les suivantes :

- L'association de deux antibiotiques bactério-statiques est en général simplement additive.
- L'association d'un bactéricide et d'un bactério-statique peut être antagoniste.
- L'association de deux antibiotiques bactéricides peut être synergique.

De façon plus concrète, disons qu'en règle :

- Les Pénicillines et les Céphalosporines forment avec les Oligosaccharides, des associations habituellement synergiques.
- Alors que les associations des Pénicillines ou des Céphalosporines avec les Tétracyclines, les Macrolides, le Chloramphénicol ou les Rifamycines, ont habituellement un effet antagoniste.

La CARBENICILLINE est une Pénicilline. Il est donc très probable que ses associations obéiront aux lois énoncées ci-dessus.

B) Méthodes d'étude :

Des associations, comportant la CARBENICILLINE, ont été étudiées in vitro, sur :

5 souches de Pseudomonas Aeruginosa
1 souche d'Entérobacter
1 souche de Protéus Morganii
1 souche d'Escherichia Coli.
(souches isolées de produits pathologiques).

Il serait fastidieux d'examiner en détail les différentes techniques (1° carré, 2° dynamique, 3° transfert).

Pourtant, il est bon de préciser les différents effets possibles obtenus lors de l'étude d'association.

I- Technique des dilutions en "carré" en milieu liquide.
(fig. I).

On dit qu'il y a synergie lorsque la CMI, en association, est obtenue avec le 1/4 des CMI de chaque antibiotique ou des concentrations inférieures.

- addition, lorsque la CMI correspond à l'association des 1/2 CMI.
- indifférence, lorsque, au niveau de la CMI de l'association, chaque antibiotique est à une concentration égale à sa propre CMI.
- antagonisme, lorsque l'inhibition n'est obtenue, en association, qu'avec des concentrations de chaque antibiotique supérieures aux CMI individuelles.

L'effet bactéricide est apprécié, par numération des survivants dans les tubes où ne s'est développée aucune culture visible. On note dans chaque rangée, la concentration minimale bactéricide et l'on peut, comme pour la bactériostase, tracer la courbe permettant d'apprécier l'effet bactéricide de l'association.

2- La dynamique de l'effet antibiotique.

3- Méthodes des transferts sur cellophane.
(selon Y.A. CHABBERT).

C) Résultats .

I - Associations de la CARBENICILLINE avec d'autres antibiotiques bactéricides :

I- Association de la CARBENICILLINE - Gentamicine :

- sur 5 souches de bacilles Pyocyaniques étudiées, l'association s'est révélée synergique.
- en Bactériostase, l'effet synergique est net pour 3 souches, relatif pour les deux autres.

- En bactéricidie, la synergie se manifeste pour les cinq souches.

Cet effet synergique de l'association CARBENICILLINE - Gentamicine est retrouvé, encore plus net, sur la souche d'Enterobacter étudiée, et sur celle de Protéus Morganii.

Par ailleurs, les travaux effectués par J. BRISOU, sur l'action in vitro de l'association Gentamicine - CARBENICILLINE sur les Serratia, confirme ces données (25).

En effet, l'étude portant sur 40 souches de Serratia chromogènes, a montré que les Serratia sont sensibles à des concentrations de Gentamicine relativement faibles, puisque toutes les souches ont une concentration minimale inhibitrice (CMI), inférieure ou égale à 10 mcg/ml de poudre de ce produit, soit à peu près 5 mcg/ml de principe actif. Les concentrations minimales bactéricides (CMB) sont proches des CMI. La CARBENICILLINE agissait à des concentrations plus élevées, 90 % des souches étant inhibées par 60 mcg/ml.

L'association des deux antibiotiques, étudiée par deux techniques différentes, est telle que l'on obtient une synergie ou une addition entre deux antibiotiques en bactériostase et en bactéricidie pour près de 70 % des souches. L'emploi simultané est donc très favorable puisqu'un antagonisme n'est noté que pour 3 à 10 % des souches.

2- Association CARBENICILLINE - Streptomycine :

L'effet est ici encore, synergique, en bactériostase comme en bactéricidie, sur une souche de Protéus Morganii (25).

3- Association CARBENICILLINE - Colistine :

Elle a été testée sur .

- 5 souches de Pseudomonas Aeruginosa,
- 1 souche d'Entérobacter.

Sur Pseudomonas Aeruginosa :

- cette association en bactériostase est indifférente.

- Du point de vue bactéricide, il a été observé une synergie pour 3 souches sur 5.

II - Associations de la CARBENICILLINE avec les antibiotiques bactériostatiques .

Trois associations ont été examinées :

- CARBENICILLINE - Chloramphénicol,
- CARBENICILLINE - Tétracycline,
- CARBENICILLINE - Rifampicine.

Les deux premières, sur un Entérobacter, la troisième sur une souche d'E. Coli.

- L'association avec le Chloramphénicol est nettement antagoniste.

- L'association avec la Tétracycline : l'antagonisme est moins marqué, mais net cependant.

- Il en est de même de l'association avec la Rifampicine.

D) Conclusions (10) :

Etant donné la gravité des infections à Pyocyaniques, il était intéressant de connaître l'efficacité de ces associations.

In vitro, il existe un antagonisme entre les Tétracyclines, le Chloramphénicol et la Rifampicine d'une part, la CARBENICILLINE d'autre part.

Avec la Colistine et la Polymyxine, l'association peut être synergique.

Par contre, l'association avec les aminosides (Gentamicine surtout, mais aussi Streptomycine et Kanamycine) est généralement synergique (17), (25), (53), tant sur Pseudomonas Aeruginosa que sur les Protéus et Entérobacter. Cette constatation a été contrôlée en clinique à plusieurs reprises (51). D'après certains auteurs, la gravité des infections traitées est telle que l'association CARBENICILLINE - Gentamicine mériterait d'être systématiquement utilisée.

Il semblerait d'autre part, que l'acquisition de résistance à la CARBENICILLINE puisse être ainsi retardée (70).

Récemment pourtant, Mc LAUGHLIN et REEVES (47) ont rapporté la possibilité d'une inhibition de l'activité de la Gentamicine par la CARBENICILLINE, aussi bien sur le plan expérimental que clinique.

La Gentamicine perdrait une partie de son activité après un contact très prolongé avec la CARBENICILLINE (20 à 40 heures), à condition d'utiliser des solutions fraîches, renouvelées toutes les huit heures.

- : -

INTRODUCTION

=====

Après avoir exposé les caractères pharmacologiques, bactériologiques et l'administration en thérapeutique de la CARBENICILLINE, nous rapportons les résultats d'une étude au cours de laquelle, nous avons examiné l'activité de cette nouvelle Pénicilline dans 18 cas cliniques du C.H.U. de CAEN.

Pour la clarté de l'exposé et la confrontation des résultats de CAEN avec ceux que nous avons relevés dans la littérature, les observations rapportées peuvent être réparties en quatre grands chapitres :

A - Hématologie,

B - Urologie et Néphrologie,

C - Respiration,

D - Plaies.

-:-

A - LA CARBENICILLINE DANS LE TRAITEMENT DES SURINFECTIONS GRAVES EN HEMATOLOGIE :

Sur 18 cas observés, 8 peuvent être classés dans cette rubrique, soit près de la moitié des cas traités. C'est dire l'importance du rôle que peut jouer la CARBENICILLINE dans les surinfections graves en Hématologie.

Observation N° 1 :

L'enfant Myriam C..... est née le 7 Avril 1969. Elle est admise en Octobre 1970 pour leucémie aigüe lymphoblastique. Rémission obtenue en Novembre par Vincristine, Rubidomycine, Cortancyl.

Les prélèvements bactériologiques effectués avant le traitement ne révèlent aucun germe pathogène (nez, gorge, périnée, urines).

Rechute hématologique sans expression clinique le 4 Janvier 1971. Nouvelle cure de Vincristine, Rubidomycine et Cortancyl.

Rémission médullaire incomplète.

Rechute thermique et hématologique en Avril 1971.

Reprise du traitement précédent, avec en plus Asparaginase.

Une antibiothérapie de couverture par Oxacilline et Pristinamycine est motivée par la présence de staphylocoque pathogène dans la gorge.

Après 15 jours, la fièvre s'allume et les hémocultures montrent un Pyocyanique. L'étude du pouvoir bactéricide fait prescrire de la Colistine (2 250 000 U IV.) et de la CARBENICILLINE (3 G. soit 0,25 g/kg par voie IV. discontinuée).

La fièvre va persister quelques jours puis céder.

La mort survient par aggravation rapide de l'état hémato-
logique sans infection caractérisée.

Observation N° 2 :

L'enfant Marie-Chantal P....., âgée de 12 ans,
est admise pour leucémie aigüe lymphoblastique en Mars 1971.

Avant tout traitement, les prélèvements bacté-
riologiques effectués dans le nez et la gorge montrent la
présence de staphylocoque pathogène.

Un traitement est institué par Cortancyl, Vincris-
tine et Rubidomycine.

Rémission complète de 3 mois.

Rechute biologique en Juin 1971. Le nez et la
gorge renferment toujours du staphylocoque pathogène.
L'antibiogramme standard fait prescrire de la Gentamicine.

Après 15 jours de traitement par Vincristine et
Rubidomycine, une hyperthermie apparaît avec hémocultures
stériles. Mais les prélèvements rhino-pharyngés révèlent
un Pyocyanique du groupe O3.

L'étude du pouvoir bactéricide entraîne la pres-
cription de CARBENICILLINE (9 g/j, 0,30 g/kg, par voie IV,
discontinue).

La fièvre cède en 5 jours, les prélèvements ne
montrent plus de Pyocyanique. L'enfant va bien lors de sa
sortie.

Observation N° 3 :

Denis P....., âgé de 16 ans, est hospitalisé
en Juin 1971, pour leucémie aigüe myéloblastique.

Aucune bactérie pathogène n'est trouvée dans les

prélèvements bactériologiques systématiques avant traitement.

Sous couverture de Céfalexine, le malade reçoit de la Rubidomycine qui entraîne une aplasie médullaire avec hyperthermie; les hémocultures restent stériles.

La CARBENICILLINE est prescrite (à la dose de 16 g/j) "à l'aveugle". Pendant sept jours la fièvre se maintient puis cède.

Ainsi la prescription de l'antibiotique a permis d'éviter toute complication de surinfection.

La rémission ainsi acquise va permettre une survie de bonne qualité jusqu'en Décembre 1971, où une poussée hématologique grave entraîne le décès.

Observation N° 4 :

Madame F..... Odette, est hospitalisée en Mai 1971 pour leucémie myéloblastique sévère avec sidération médullaire.

La température est à 39°5 et on note à l'entrée un important syndrome hémorragique cutanéomuqueux. La malade reçoit pendant 48 heures du sang total, ainsi que 120 mg de Solupred par jour; puis la Rubidomycine est instituée.

Le 17 Mai, apparaissent, accompagnées d'une hyperthermie à 39°5, une escarre sacrée noireâtre et une ulcération inguinale.

Des prélèvements bactériologiques sont effectués localement, ainsi que des hémocultures. Comme traitement d'attente, la malade reçoit de la Céphalotine et de la Gentamicine. L'effet est décevant sur l'hyperthermie et les résultats bactériologiques montrent un bacille *Pyocyaneus* dans les divers prélèvements. Les souches sont sensibles à la Colistine et à la CARBENICILLINE.

A partir du 22 Mai, la CARBENICILLINE est prescrite à raison de 30 gr par jour, par voie IV. discontinuée. Mais la malade décède brutalement le 22 Mai, bien que le tableau infectieux semblait s'améliorer.

Les injections pratiquées lentement dans la tubulure de perfusion ont été douloureuses. La mort n'a pas été secondaire à un mécanisme de choc, mais purement d'ordre hématologique.

Observation N° 5 :

Monsieur B..... Jean-Pierre, 21 ans, est hospitalisé le 13 Octobre 1969, pour leucose aigüe myéloblastique : anémie, 100 000 globules blancs dont 95 % de myéloblastes.

La Chimiothérapie n'est entreprise qu'après 6 jours de traitement à l'Ampicilline, pour une folliculite de la face.

La Rubidomycine entraîne une chute des globules blancs à $160/\text{mm}^3$, avec aplasie médullaire. Bien que traité dans une chambre oligoseptique, la température monte brutalement à 40° , et des lésions nécrosantes de la face vont entraîner une perte de substance étendue : un Pyocyanique est isolé; les hémocultures sont alors négatives.

L'antibiogramme amène à prescrire de la Colistine et de la Gentamicine. L'effet est nul, et la CARBENICILLINE administrée entre temps se révèle efficace. La CARBENICILLINE est administrée à raison de 30 gr par jour, en six injections IV. discontinuées.

En 24 heures, la fièvre cède, l'état général s'améliore rapidement. Le traitement est poursuivi une quinzaine de jours. La rémission obtenue est alors totale.

Il faut noter que la défervescence thermique a été obtenue alors que le malade était en aplasie totale. Des douleurs vives lors des injections du médicament ont

été observées; un déséquilibre hydroélectrolytique avec hyperazotémie existait au début du traitement, il a pu être rapidement corrigé.

Observation N° 6 :

Madame S..... Denise, est admise le 28 Janvier 1970 pour leucose aigüe myéloblastique. Un premier traitement institué à son entrée comprend des transfusions, de l'Allopurinol et de l'Acide nalidixique (pour infection urinaire à colibacille).

Un traitement aplasiant par la Rubidomycine entraîne le 28 Février, une leucopénie à 400 et la fièvre apparaît alors à 40°, sans frisson, mais avec une phlyctène de 4 cm de diamètre au niveau du sillon fessier; l'examen du liquide noirâtre montre la présence de Pyocyanique le 2 Mars.

Une association de Gentamicine et de Colistine ne donne pas de résultat et elle est remplacée rapidement par la CARBENICILLINE qui est active, à la dose de 30 gr par jour, en six injections. La fièvre cède en 36 heures. Cette posologie est maintenue 14 jours, puis devant l'amélioration de tous les signes infectieux, à demi-dose.

Mais une poussée leucoblastique rapide va entraîner le décès, fin Mars, dans un tableau de collapsus et d'encombrement bronchique.

Des douleurs sur le trajet veineux de perfusion ont été notées.

Observation N° 7 :

Monsieur D..... Georges, 72 ans, traité pour une leucémie lymphoïde chronique est hospitalisé le 9 Septembre 1970, pour pancytopenie, avec diarrhée, candidose bucco-pharyngée et hyperthermie à 38°5.

Une hémoculture pratiquée dès le début des troubles cliniques est positive : bacille Pyocyanique.

La CARBENICILLINE est administrée, 30 gr par jour, en six injections IV. Le résultat est bon rapidement mais le troisième jour, l'état veineux oblige à l'arrêt du traitement. Une rechute thermique motive la reprise de la CARBENICILLINE qui sera maintenue 14 jours, bien que la fièvre ait cédé le deuxième jour de la reprise du médicament.

Parallèlement l'hypoplasie médullaire se répare, et malgré une hypogammaglobulinémie à 6 gr, le syndrome infectieux a été contrôlé.

Observation N° 8 :

Madame B..... Lucienne, hospitalisée le 26 Novembre 1969 pour anémie, présente une splénomégalie et une adénopathie inguinale. L'examen histologique du ganglion révèle une maladie de Hodgkin, et la malade va sortir début 1970.

Le 10 Mars 1970, un point de côté thoracique, une expectoration purulente et une fièvre à 39°5 motive une réhospitalisation. Il existe une volumineuse cavité du poumon droit avec épanchement pleural. Un bacille Pyocyanique est isolé dans l'expectoration, puis dans le liquide pleural. Un premier traitement par Colistine et Céfalo-tine pendant 5 jours ne donne rien et la CARBENICILLINE qui est active, est prescrite à la dose de 30 gr par jour en six injections IV.

La fièvre cède rapidement, mais 48 heures après, elle s'établit à nouveau à 38°-38°5. La cavité pulmonaire augmente très rapidement, un épanchement controlatéral se constitue et le décès survient le 27 Mars 1970, dans un tableau d'asphyxie.

La CARBENICILLINE a été administrée pendant

13 jours. Aucune hémoculture n'a été positive, mais le
Pyocyanique a persisté dans le liquide pleural. Des dou-
leurs vives sur le trajet des veines ont été notées.

- ; -

Si les 8 des 18 observations représentent presque la moitié des cas cliniques, c'est .

- d'une part, à cause de la fréquence élevée des infections chez les leucémiques dont les causes essentielles sont :

- - La granulocytopénie spontanée, ou provoquée par la thérapeutique aplasante.
- - La détérioration de la fonction lymphocytaire.
- - L'hypogammaglobulinémie.

- d'autre part, que la majorité des infections chez les leucémiques sont causées par des bacilles Gram-négatif, le *Pyocyanique*, occupant une place de choix (121) (34).

Les premiers prélèvements, dès l'admission ou la mise en route du traitement antibiotique, peuvent ultérieurement se positiver pour le *Pyocyanique*. Ce fut le cas dans l'observation N° 5.

Quand bien même, les prélèvements restent négatifs, la CARBENICILLINE a pu être administrée "à l'aveugle" dans l'observation N° 3, tenant compte de la fréquence avec laquelle la présence de *Pyocyanique* est retrouvée dans ce contexte clinique (12), (13), (34).

Sur ces huit cas relevant de l'hématologie, nous avons obtenu :

- Sept résultats favorables sur le processus infectieux; la fièvre a disparu en 3 ou 4 jours après la mise en route du traitement.
- Quant à la malade atteinte de Hodgkin (observation N° 8), elle devait décéder. Le type anatomo-pathologique des lésions, n'a probablement pas permis une concentration suffisante au sein du foyer pulmonaire.

La tolérance a été dans les 8 cas excellente. Nous n'avons eu à constater que des douleurs sur le trajet veineux d'injection dans 4 observations sur 8.

Les doses administrées en 4 ou 6 injections quotidiennes en IV, dans la tubulure de perfusion, ont été de 30 gr chez l'adulte et de 500 mg/kg chez l'enfant. Le Pro-bénicide n'a jamais été utilisé.

Six de ces huit observations étaient des leucémies aiguës fébriles en aplasie médullaire, dont seulement une présentait des hémocultures qui se sont révélées positives pour le Pyocyanique, et quatre où il était retrouvé dans les prélèvements bactériologiques du nez, des expectorations de la gorge ou de lésions cutanées.

Dans l'ensemble, les résultats sont comparables à ceux cités dans la littérature (34), (66), (85). Cependant, bien que nous n'ayons observé qu'une rechute sur huit cas, on notera dans la littérature, l'existence de résultats partiels et d'échecs imputables, d'après WEISGERBER (85) à trois ordres de fait :

- aggravation de l'état hématologique.
- apparition de germes résistants.
- mauvaises conditions de traitement liées à l'état veineux.

Tous ces résultats ont donc été obtenus chez des malades en aplasie médullaire sévère et retrouvé en dépit d'un chiffre de granulocytes inférieur parfois à $200/\text{mm}^3$.

La plupart des auteurs s'accordent à dire que le traitement antibiotique de début chez les leucémiques fébriles, doit comporter une Pénicilline hémi-synthétique active sur le Pyocyanique. Mais, qu'en raison de son spectre restreint et de la résistance de certaines souches de Pyocyanique (36), (71), (89), elle doit être associée à d'autres antibiotiques, tels que la Gentamicine, la Kanamycine ou la Céphalotine.

Il semble que l'association de choix soit réalisée entre la CARBENICILLINE et la Gentamicine, dont l'effet de synergie observé par BRUMFITT et coll. a depuis été signalé par d'autres auteurs (73), (92).

En effet, les tests pratiqués par SOUSSY (92) ont montré que cette association est celle qui manifeste l'effet synergique le plus net et le plus constant en bactériostase comme en bactéricidie. Cependant, elle ne peut être recommandée que dans le cas où l'agent étiologique est sensible aux deux (83).

Ce n'était pas vrai dans les observations n° 4, 5, 6 où il a été préféré de substituer la Gentamicine à la CARBENICILLINE devant l'échec du traitement, sans attendre le stade de septicémie.

Cependant, pour certains, avant d'attendre les résultats du laboratoire révélant la présence d'un Pyocyanique, il faut instituer aussitôt que sa présence est soupçonnée, un traitement par la Gentamicine. Mais cet antibiotique n'est pas toujours suffisant pour amener seul la guérison, surtout chez les patients atteints de septicémie à Pseudomonas. C'est à ce stade seulement, qu'ils préconisent alors l'emploi de la CARBENICILLINE.

Pour d'autres comme STRATFORD (73), il faut utiliser de préférence les antibiotiques à spectre étroit, et dans le cas d'une infection à Pyocyanique, la CARBENICILLINE est prescrite seule à dose élevée avec du Probénécide. Ce n'est que s'il n'y a pas d'effet favorable dans les 24 à 48 heures, qu'il faudra lui associer la Gentamicine à des doses appropriées.

B - LA CARBENICILLINE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS EN UROLOGIE
ET NEPHROLOGIE :

Comme les fortes concentrations de CARBENICILLINE active dans les urines pouvaient le laisser prévoir, les deux observations suivantes illustrent l'efficacité thérapeutique de ce produit dans les infections urinaires.

Observation N° 9 :

L'enfant H..... Béatrice, 4 mois, pesant 5,9 Kg, est admise pour fièvre prolongée inexpliquée. Elle entre le 2 Novembre 1971, avec un globe vésical. La rétention va se libérer spontanément et l'examen bactériologique des urines révèle quelques bacilles Pyocyaniques, non groupables. Le lendemain les urines sont franchement purulentes et la bactériurie quantitative supérieure à 100 000 germes par ml.

Le 6 Novembre, la Gentamicine est prescrite, 10 mg par jour. Mais le 8, l'état s'aggrave considérablement : ballonnement, diarrhée, état toxique. Il existe une leucocytose avec 90 % de polynucléaires neutrophiles. L'antibiogramme pratiqué entre temps montre l'inefficacité de la Gentamicine et la sensibilité à la CARBENICILLINE qui est administrée à la dose de 2,50 g par jour, par voie intraveineuse discontinue, en trois fois. Pendant 2 jours, l'enfant présente une débâcle urinaire purulente et l'amélioration est acquise rapidement. Le traitement est poursuivi 14 jours; les urines sont stériles et claires.

Les concentrations urinaires de CARBENICILLINE mesurées le 10 Novembre, ont donné les résultats suivants :

750, 280, 120 mcg/ml

soit 2, 4 et 6 heures après injection.

Le traitement maintenu jusqu'à l'intervention chirurgicale pour urétérocèle, a permis la réparation de

la malformation urinaire dans d'excellentes conditions.

L'enfant va bien actuellement.

Observation N° 10 :

Monsieur D..... Louis, 73 ans, est hospitalisé le 19 Août 1970 pour coliques néphrétiques. Il existe une oligoanurie avec azotémie à 1,50 g. Un cathétérisme est pratiqué, la diurèse se rétablit.

Le toucher rectal permet, avec la biopsie, de porter le diagnostic de cancer de la prostate.

Le malade va alors présenter une infection urinaire à bacille Pyocyanique, en Septembre.

Une antibiothérapie polyvalente : Céphaloridine, Ampicilline et Colistine, ne permet pas de contrôler l'infection urinaire.

Un traitement à la CARBENICILLINE est institué le 26 Septembre, 30 g par jour par voie IV. discontinué; le 3 Octobre, l'infection urinaire guérie, le traitement est arrêté.

Dans ces deux observations, le Pyocyanique a été retrouvé dans les urines. La CARBENICILLINE a été administrée aux doses habituelles, alors que le tableau clinique ne s'était pas amélioré par une antibiothérapie antérieure, l'une avec la Gentamicine, l'autre avec Céphaloridine, Ampicilline et Colistine.

Elles illustrent .

- L'élimination urinaire de la CARBENICILLINE, sous forme active,

- Que des concentrations urinaires importantes ont été obtenues après injection, et qu'elles étaient au moins supérieures à 120 mcg/ml (observation N° 9).

Les doses utilisées ont été de 30 gr par jour dans l'observation N° 10; de 2,50 gr dans l'observation N° 9, il s'agissait alors d'un enfant de 4 mois pesant 5,9 K. (soit un peu moins de 500 mg/k).

Il est intéressant de noter dans les 5 cas d'échecs cités par DEMOS (22), que les patients avaient tous reçu moins de 100 mg/K par voie IM., et qu'en tous les cas, dans l'essai de classification des échecs et rechutes par rapport à la voie d'administration et à la dose utilisée, qu'il n'est pas souhaitable d'administrer par voie IM. des doses inférieures à 100 mg/k; d'autre part, et nous y reviendrons, la fréquence des surinfections à Klebsiella le plus souvent au cours de traitement (19 cas sur 71 malades),

Aucune manifestation secondaire n'a été signalée.

Et, à la différence de la Gentamicine, Polymyxine B, Colistine, elle n'a pas de toxicité rénale (73).

Un dernier point intéressant est l'effet du pH urinaire sur l'activité de la CARBENICILLINE, travaux effectués par SMITH qui a montré que son activité est 12 fois plus grande sur le Pyocyanique à pH 5,5, qu'elle ne l'est à pH 8,3, et

ce, contrairement à la Gentamicine pour laquelle, le maximum d'activité se situe en milieu alcalin.

Pour compléter nos observations, nous empruntons à ZECH (90) celles qui ont trait aux insuffisants rénaux et aux transplantés rénaux.

Septicémie à Pyocyanique concernant trois insuffisants rénaux aigus .

Dans le premier cas, il s'agissait d'une angiocholite urémigène à Pseudomonas, où un prélèvement biliaire intra-hépatique et per-opératoire était positif à Pyocyanique. Cette angiocholite urémigène compliquée d'insuffisance rénale aigüe avait une hémoculture positive à Pyocyanique. Après un traitement de 25 jours avec des doses de CARBENICILLINE très importantes (puisque'elles étaient de 20 g dans la période anurique, puis de 30 g au cours de la reprise de la diurèse), la guérison a été complète, sans séquelle hépatique ni rénale.

Le deuxième cas était un pseudo-kyste du pancréas après pancréatite aigüe hémorragique, avec fistulisation externe et surinfection à Pseudomonas. Cette surinfection à Pseudomonas n'aurait sans doute pas été traitée si elle ne s'était accompagnée, à plusieurs reprises, de décharges bactériémiques avec hémocultures positives. Le traitement par la CARBENICILLINE sur la septicémie fut un succès et l'écoulement à point de départ pancréatique stérilisé.

La troisième observation, particulière, concerne une insuffisance rénale chronique arrivée au stade terminal. Elle était inscrite sur un programme d'hémodialyse et de transplantation, mais il s'agissait surtout d'une hypertension arté-

rielle maligne et il a été nécessaire de pratiquer une néphrectomie bilatérale pour contrôler l'hypertension. Malheureusement, le tableau s'est compliqué d'un ulcère de stress, forçant à faire une gastrectomie d'urgence. Cette gastrectomie a représenté le geste contaminant et a été suivi d'une septicémie à Pyocyanique qu'il a été possible d'enrayer en 48 heures. Malheureusement, le malade est mort de récurrence hémorragique, due à des causes locales et non pas générales.

Septicémie à Pyocyanique concernant trois transplantés rénaux :

Chez ces malades ayant subi une transplantation rénale, le problème infectieux est particulièrement important, puisqu'il s'agit, non seulement de malades soumis à des manoeuvres urologiques représentant un point de départ pour les septicémies à Pyocyanique, mais également soumis à un traitement immuno-dépresseur particulièrement important. Il s'agissait dans les trois cas d'infections urinaires à Pyocyaniques, compliquées de bactériémie et de septicémie, dont l'une a entraîné un choc septique particulièrement sévère, suivi d'un épisode oligo-anurique avec insuffisance rénale aiguë. Pour ces trois malades, le succès sur la septicémie a été complet et a permis, non seulement de corriger la température en 48 heures, mais également de négativer très rapidement les hémocultures.

Pour les urocultures, il en a été différemment. Si un malade a guéri totalement sans récurrence, deux autres malades ont eu des récurrences, dont une seule a été de nouveau sensible à la CARBENICILLINE, sans rechute tertiaire. Cependant, un malade a fait une première rechute sensible à l'administration de CARBENICILLINE, puis une deuxième rechute qui était à Pyocyanique antibio-résistant.

Dans tous ces cas, il n'a été observé aucun accident toxique. L'administration de l'antibiotique à fortes doses n'a pas empêché la récupération d'une fonction rénale totalement normale.

C - LA CARBENICILLINE DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES .

Les observations II à I4 ont en commun, un tableau d'infection broncho-pulmonaire, à bacille Gram-négatif, bien que les circonstances étiologiques d'apparition, soient différentes.

Observation N° II :

Monsieur CH....., est admis le 10 Février 1971, pour tétanos; il est âgé de 46 ans. La porte d'entrée est une blessure à la main, 12 jours auparavant, le trismus est apparu la veille de son admission.

Une trachéotomie est effectuée dès son entrée, et à titre préventif, l'Ampicilline est prescrite, 3 g par jour.

En quelques jours, un important encombrement bronchique apparaît, avec hyperthermie. L'Ampicilline est suspendue au profit de la Gentamicine.

Le 21 Février, la présence d'un bacille Pyocyanique dans l'expectoration motive l'adjonction de CARBENICILLINE, donnée à la dose de 12 g par jour, par voie IV, discontinue.

L'état infectieux s'améliore rapidement et le 6 Mars, le malade est apyrétique. Il va quitter le service le 3 Avril, guéri.

Observation N° 12 :

Monsieur C....., 70 ans, est admis le 5 Décembre 1970, pour hémorragie méningée. Il s'agit d'un éthylique cirrhotique.

Le 9 Janvier 1971, apparaît un foyer pulmonaire important du lobe moyen gauche; le traitement est alors le suivant : Pénicilline, Colistine, Gentamicine, sans examen bactériologique préalable.

Le 27 Janvier, le foyer s'est étendu et excavé, tout le poumon gauche est intéressé. L'examen de l'expectoration montre un bacille Pyocyanique. Peu à peu s'installe un tableau de déshydratation avec insuffisance rénale progressive, compliquée, le 23 Février, d'arrêt respiratoire qui va entraîner le 1er Mars une trachéotomie. La température est à 39°.

La CARBENICILLINE est prescrite alors seule, 8 g par jour, puis 2 g d'Ampicilline à partir du 2 Mars. Le malade meurt le 6 Mars.

Observation N° 13 :

Monsieur F..... Roger, 50 ans, entre le 7 Juin 1971, pour état septico-pyohémique, après intervention sur l'abdomen. Il présente une broncho-pneumonie avec pleurésie gauche. Il reçoit d'abord de la Céfalotine et de la Gentamicine. Sans grand résultat. L'examen de l'expectoration révèle la présence d'un bacille Pyocyanique.

Le 20 Juin, une aggravation de son état motive une trachéotomie; les sécrétions bronchiques sont café au lait avec pseudo-vomique.

Le 21 Juin, la CARBENICILLINE est administrée, 12 g par jour par voie IV. discontinuée, en association avec de la Colistine.

Une amélioration de son infection respiratoire est notée et le 9 Juillet le traitement est arrêté.

Observation N° 14 :

Monsieur L..... Louis, 49 ans, est hospitalisé en Août 1971, pour tuberculose pulmonaire. Malgré le traitement, son état général s'altère rapidement et une dysphagie amène la découverte d'un épithélioma de l'oesophage, avec fistule oeso-trachéale qui impose une gastrostomie.

A partir de la mi-Septembre, plusieurs épisodes fébriles sont traités par divers antibiotiques (Colistine, Chloramphénicol, Pénicilline). Le 22 Septembre, un véritable tableau septicémique est constitué. Les hémocultures permettent d'isoler un *Entérobacter liquefaciens*, également retrouvé dans l'expectoration; la souche est de sensibilité intermédiaire à l'Ampicilline qui est prescrite à la dose de 8 g par jour, pendant 3 semaines.

Début Novembre, à nouveau, un état infectieux grave apparaît. Les hémocultures révèlent toujours un *Enterobacter liquefaciens*, mais pratiquement tous les antibiotiques sont alors inactifs; seule la CARBENICILLINE est active in vitro, elle est également bactéricide.

Le malade reçoit alors 30 g par jour de CARBENICILLINE par voie IV, discontinue, pendant 20 jours. La fièvre disparaît, l'état général s'améliore rapidement.

En Décembre, il n'existe plus de problème infectieux majeur, mais l'état général du malade décline, tandis que la radiographie objective l'extension du processus tumoral.

Observation N° 15 :

Monsieur B..... Fernand, 72 ans, a été hospitalisé à plusieurs reprises pour insuffisance respiratoire sévère.

En Janvier 1971, une poussée infectieuse motive une nouvelle hospitalisation. Colistine, Chloramphénicol, Gentamicine, constituent une tentative thérapeutique, d'a-

bord mise en route en raison d'une flore à Protéus et Klebsiella. En quelques jours, le bacille Pyocyanique va se substituer à cette flore primitive.

La CARBENICILLINE est alors prescrite, 30 g par jour par voie IV, discontinuée. Une nette amélioration du syndrome infectieux intervient rapidement. Mais six jours après, le malade aggrave brutalement son tableau respiratoire et va décéder dans un syndrome asphyxique.

- : -

L'expérience de cette thérapeutique dans les infections respiratoires est, elle aussi, fragmentaire puisqu'elle concerne seulement cinq observations.

Quatre fois sur cinq, le Pyocyanique a été retrouvé dans l'expectoration. Dans la cinquième, il s'agissait d'un *Entérobacter liquefaciens*.

Les doses ont été de 30 g par jour, lorsque la CARBENICILLINE a été utilisée seule; de 8 à 12 g lorsqu'elle a été associée, soit à la Gentamicine, à l'Ampicilline, soit à la Colistine.

Les résultats ont été complets dans 4 cas; malheureusement dans l'observation N° 12, on déplore le caractère tardif et insuffisant (8 g par jour), malgré l'insuffisance rénale, de l'administration de CARBENICILLINE.

Les premières hémocultures réalisées dans l'observation N° 14, ont permis d'isoler un *Entérobacter liquefaciens*. Ce germe qui semble avoir été sélectionné par une antibiothérapie polyvalente (Colistine, Chloramphénicol, Pénicilline), est sensible à l'Ampicilline. Une rechute de cette septicémie à *Entérobacter liquefaciens* le révèle, cette fois, ampicillino-résistant, et seule la CARBENICILLINE permet la guérison définitive. Deux de ces cas étaient dus à une surinfection bronchique, les trois autres à un foyer pulmonaire.

Les résultats satisfaisants obtenus ne nous permettent pas de les intégrer statistiquement.

Mais si nous prenons ceux de la littérature, ils se révèlent bons dans 50 à 75 % des cas, lorsqu'il s'agit d'une pneumonie.

En ce qui concerne les infections bronchiques, il est plus difficile de juger, mais si l'on se réfère aux travaux de PINES (55) portant sur des bronchitiques chroniques ou des bronchectasiques, la CARBENICILLINE, seule ou en association avec la Gentamicine, s'est révélée efficace dans la majorité des cas.

Quoiqu'il en soit, la posologie utilisée doit être élevée, et la possibilité d'apparition d'une infection à *Klebsiella* est, comme dans les infections urinaires, assez grande (23), (74). Il semble pourtant, que le traitement combiné Gentalline plus CARBENICILLINE permet de l'éviter (74).

Donc, des précautions sont à prendre, lors du traitement par la CARBENICILLINE. Les crachats doivent être surveillés pour déceler l'apparition de germes résistants ou d'une surinfection à *Klebsiella*.

Plusieurs auteurs ont traité des enfants atteints de mucoviscidose (16). Dans l'ensemble, si l'amélioration clinique est fréquente, le *Pseudomonas* persiste dans l'expectoration (10).

- 1 -

Deux des trois observations suivantes concernent des surinfections de lésions traumatiques,

Mentionner dans la statistique, que la troisième de ces observations est à la limite de l'acceptable ou du possible, vu l'importance du foyer infectieux,

Observation N° 16 .

B..... Francis, 17 ans, est un accidenté de la voie publique. Admis en urgence dans un Hôpital voisin le 30 Août 1970; devant un tableau de choc grave et des signes abdominaux, une laparotomie est pratiquée. Elle révèle une plaie avec fragmentation du foie (qui nécessite une exérèse de 1/5 environ) et une rupture diaphragmatique droite. Après réparation urgente, le malade est muté le 31 Août au Centre Hospitalier de Caen dans un état désespéré.

L'examen, après quelques jours de réanimation, révèle de plus une fracture du fémur gauche, du coude gauche, une plaie axillaire, des fractures de côtes. Enfin, son état de détresse respiratoire est expliqué par un pneumo-thorax droit.

Ce n'est que peu à peu que le malade, après une gastrite hémorragique et une occlusion sur bride, va sortir de son lamentable état. Son séjour est émaillé de complications infectieuses, dont une surtout retient l'attention. Il s'agit d'une suppuration avec désunion de cicatrice dans la zone ombilicale et écoulement purulent dans la région hépatique droite : un bacille Pyocyanique y est isolé. Après avoir reçu un grand nombre d'antibiotiques, le Pyocyanique a été sélectionné chez ce malade qui offre un terrain idéal. Il est sensible à la CARBENICILLINE qui est instituée par voie veineuse discontinue à la dose de 10 g pendant 18 jours, puis 15 g 9 jours, enfin 10 g 5 jours. La Colistine, 6 millions, y est associée 12 jours au début du traitement.

Les résultats n'ont pas été ceux escomptés, dans le temps. On doit toutefois noter que l'antibiotique a été administré à dose faible, enfin que la concentration du produit dans le foyer n'était sûrement pas suffisante. Pourtant, la stérilisation, puis la fermeture du foyer purulent sous-hépatique, seront acquises.

Observation N° 17 :

Monsieur L..... Edmond, 64 ans, est victime d'un traumatisme du genou gauche le II Novembre 1970. Il s'agit d'une fracture bi-tubérositaire comminutive, avec atteinte diaphysaire de l'extrémité supérieure du tibia; la tête du péroné est également fracturée.

Intervention plastique difficile, résultat médiocre. Les suites sont marquées par une suppuration aiguë, dès le quatrième jour, qui nécessite une réintervention.

Dans les jours qui suivent, la suppuration ne cède pas à un traitement antibiotique polyvalent. L'isolement d'un bacille Pyocyanique sensible à la CARBENICILLINE entraîne un traitement par voie IV. discontinue, 10 ou 15 g par jour, pendant 12 jours. La suppuration va décroître et disparaître.

Observation N° 18 :

Monsieur D..... Lucien, 65 ans, paraplégique, présente une fièvre inexpliquée. Rapidement apparaît une collection purulente fessière, profonde, qui va s'ulcérer et laisser place à une volumineuse perte de substance escarifiée.

Les hémocultures montrent de nombreuses décharges bactériémiques : elles sont positives avec un *Proteus Mirabilis*, qui a également été trouvé dans l'escarre.

Entre le 22 Février et le 8 Avril 1971, différents antibiotiques ont été utilisés, seuls ou associés, sans résultat.

La CARBENICILLINE utilisée deux semaines pendant cette période, n'a pas permis d'observer d'amélioration.

Le 8 Avril, l'extension considérable du foyer infectieux fessier, avec escarre inguinale, force à l'amputation du membre inférieur gauche. Le décès est constaté le lendemain.

- ! -

Les observations N° I6 et I7 sont des exemples typiques de sélection des germes. Une antibiothérapie "tous azimuts" a bien sûr été instituée :

Un Pyocyanique a été plus ou moins rapidement sélectionné.

Aussi, la première prophylaxie est d'éviter ou de cesser toute antibiothérapie inutile.

Le Pyocyanique incriminé dans les deux cas, était sensible à la CARBENICILLINE et la guérison obtenue. Cependant, aucun dosage local aux berges d'une plaie ne permet d'affirmer la concentration suffisante à son niveau pour être certain de l'activité de l'antibiotique.

Parfois, même avec de fortes doses de 30 g/J., on n'obtient pas toujours des résultats. Ce fut le cas des observations présentées par VILAIN (8I) et notamment pour ce qui est de l'ulcère variqueux où il y avait bien sûr eu une diminution de Pyocyanique avec réapparition secondaire.

Mais là, il semble bien que la non cicatrisation soit due plus au terrain qu'à l'infection à Pyocyanique.

- ; -

Ainsi, on pourra dégager de toutes ces observations, des éléments concernant son utilisation thérapeutique et dont certains sont considérés déjà comme bien établis.

La CARBENICILLINE est une nouvelle Pénicilline hémi-synthétique, efficace dans les infections à Pyocyanique, puisque la très grande majorité des souches sont inhibées par un taux de 100 mcg/ml, et qu'une telle concentration est facilement obtenue dans le sang.

- Le taux de réponses complètes sur 18 observations nous permet d'en affirmer l'intérêt, d'autant plus que, dans presque la moitié des cas, les malades présentaient une diminution de défenses naturelles.

- Chez l'adulte, les doses quotidiennes ont été de 30 g et de 500 mg/K chez l'enfant. L'administration du produit s'est faite par voie IV., en discontinue, pour traiter les infections à Pyocyanique qui nécessitent des concentrations sériques élevées, réalisées alors sous forme de pics.

- Les concentrations urinaires de CARBENICILLINE (sous forme active) sont très élevées. Et chez les malades qui présentaient une infection à Pyocyanique souvent associée à une insuffisance rénale plus ou moins grave, la CARBENICILLINE a été efficace.

Mais, comme pour une même dose administrée de Pénicilline, les concentrations sanguines sont plus fortes avec la CARBENICILLINE, il importe d'être prudent; et il est indispensable de réduire les posologies pour les malades dont la clearance de la créatinine est inférieure à 25 ml/mn. Cette précaution doit être aussi prise pour les malades en hémodialyse périodique, en dehors de leur séance (93).

- Nous n'avons pas eu de réactions secondaires consécutives au traitement, mais il faut relever de la littérature la possibilité de survenue

- 1) d'excitabilité neuro-musculaire, surtout en cas d'insuffisance rénale.
- 2) de troubles hémorragiques.
- 3) d'autre part, la CARBENICILLINE étant un sel disodique, (I g de CARBENICILLINE correspond à 4,8 mcg de Na ou II cg) et, il faut en tenir compte chez les insuffisants rénaux.

- Les réactions allergiques possibles sont celles de toutes Pénicillines. Nous avons montré que ce produit irrite les veines et qu'il faut le diluer.

Etant donné la faible proportion de patients sensibles à la Pénicilline dans le groupe pédiatrique, on peut s'attendre à ce que l'incidence des réactions hypersensibilité chez les enfants traités par la CARBENICILLINE, soit plus faible que chez les adultes traités de la même manière (67).

- Le succès thérapeutique par la CARBENICILLINE est parfois suivi d'une rechute causée par un germe résistant (Klebsiella par exemple). Lorsqu'une telle surinfection est prévisible, l'association à la Gentamicine est bénéfique et ce, pour la plupart des auteurs. Encore faut-il préciser, qu'il faut des solutions fraîches, renouvelées toutes les huit heures, pour éviter que le contact prolongé avec la CARBENICILLINE n'atténue l'activité de la Gentamicine. L'administration de ce dernier en IM, pallie cet inconvénient.

- Les posologies faibles ont été moins efficaces, et elles favorisent certainement l'apparition de souches résistantes.

-:-

RESULTATS GLOBAUX

=====

Le traitement par la CARBENICILLINE a été instauré dans 18 cas, au cours de 15 infections à Pseudomonas,

A - La CARBENICILLINE a été prescrite :

1) Seule, dans 11 épisodes infectieux.

2) En association avec :

Clarithine.....	4 fois
Ampicilline.....	1 fois
Gentamicine.....	1 fois
Antibiothérapie polyvalente.....	1 fois.

B - Au point de vue étiologique, on compte :

Leucémies.....	8
- 7 leucémies aigües	
- 1 leucémie chronique	
Maladie de Hodgkin.....	1
Infections urinaires.....	2
Bronchopneumopathies.....	5
Suites d'intervention.....	2
- désunion de cicatrice de laparotomie avec suppuration	
- intervention plastique après traumatisme d'un genou	
Divers.....	1
- collection purulente fessière	

C - Les sujets :

15 adultes, dont :

- 12 hommes
- 3 femmes

3 enfants âgés de .

- 4 mois
- 1 an
- 12 ans

Ils étaient âgés en moyenne de 40 ans, avec des limites extrêmes de 4 mois à 73 ans.

Dans trois épisodes infectieux, la CARBENICILLINE a été le premier traitement institué.

Pour les quinze cas restants, elle a succédé à une autre antibiothérapie qui s'était montrée inefficace.

I - Posologie et conduite du traitement .

La dose moyenne administrée est de 30 g par jour chez l'adulte, lorsque la CARBENICILLINE est prescrite seule.

La durée moyenne du traitement a été de 12 jours, avec des extrêmes variants de 5 à 32 jours.

2 - Les critères d'appréciation des effets thérapeutiques .

a) Réponse complète :

- Les malades ont été considérés comme ayant répondu complètement au traitement, quand l'apyrexie a été obtenue, et que tous les signes de l'infection ont disparu.
- Ont été inclus dans ce groupe, les malades morts de leur maladie maligne, mais dont l'infection surajoutée avait guéri.

b) Réponse partielle :

Dans ce groupe, ont été mis les malades qui sont morts d'une autre cause que de l'infection en cours, avant la disparition de celle-ci.

c) Rechute .

Retour de l'infection provoquée par le même germe, survenant dans la semaine qui suit l'arrêt thérapeutique.

d) Surinfection :

Nouvelle infection due à un autre germe, survenant au cours du traitement par la CARBENICILLINE.

Résultats favorables :

Dans 14 cas sur 15 d'infections à Pseudomonas, dont :

13 réponses complètes

1 réponse partielle.

Dans 1 cas de septicémie, avec infection pulmonaire due à un Entérobacter liquéfaciens.

Résultats négatifs :

Dans 1 cas sur 15, la concentration au sein du foyer infectieux était insuffisante.

Dans 1 cas sur 18, il s'agissait d'un Protéus Mirabilis.

Au point de vue de la tolérance :

- Il n'a pas été signalé de rash érythémateux généralisé.
- Pas de réaction urticarienne,
- Pas de fièvre,
- Pas de nausée ou vomissement.
- Mais 5 malades sur 18 se sont plaint de douleurs vives sur le trajet veineux de perfusion, obligeant de faire soit des injections discontinues, voire d'arrêter le traitement.

- :-

	AGE ANNEES	SEXE	TERRAIN	CAUSE DE L'INFECTION
I	I		Leucémie aigüe lympho- blastique	Hyperthermie
2	I2		Leucémie aigüe lympho- blastique	Infection ORL.
3	I6		Leucémie aigüe myélo- blastique	Hyperthermie
4	25		Leucémie myéloblasti- que sévère	Hyperthermie Escarre noirâtre + ulcération inguinale
5	2I		Leucémie aigüe myélo- blastique	Hyperthermie + lé- sions nécrosantes de la face
6	27		Leucose aigüe myélo- blastique	Hyperthermie Phlyctène au niveau du sillon fessier
7	72		Leucose lymphoïde chronique	Hyperthermie Infection intestinale
8	20		Maladie de HODGKIN	Pleuropneumonie
9	4 mois		Urétérocèle	Infection urinaire
IO	73		Cancer de la prostate	Infection urinaire
II	46		Tétanos	Hyperthermie Encombrement bronchi- que
I2	70		Hémorragie méningée	Pneumopathie aigüe
I3	50		Intervention abdomi- nale	Bronchopneumonie Pleurésie G.
I4	49		Cancer oesophage + BK. pulmonaire	Septicémie Surinfection pulmonai- re
I5	72		Insuffisance respira- toire sévère	Surinfection
I6	I7		Plaie du foie Rupture diaphragmatique Fractures multiples	Suppuration avec dés- union de cicatrice de laparotomie
I7	64		Traumatisme du genou	Suites d'intervention plastique
I8	65		Paraplégie	Collection purulente fessière

	POSOLOGIE Gr/J	Durée du TRAITEMENT (jours)	GERME	ASSOCIATIONS
1	3	5	Pyocyanique	Colistine 2 250 000 IV.
2	9	5	Pyocyanique	-
3	16	7	Prescription "à l'aveugle"	-
4	20	2	Pyocyanique	Colistine
5	30	14	Pyocyanique	-
6	30	14	Pyocyanique	-
7	30	14	Pyocyanique	-
8	30	13	Pyocyanique	-
9	2,50	14	Pyocyanique	-
10	30	8	Pyocyanique	-
11	12	12	Pyocyanique	Gentamicine
12	8	5	Pyocyanique	Ampicilline 2 gr/j
13	12	20	Pyocyanique	Colistine
14	30	20	Entérobacter liquefaciens	-
15	30	6	Pyocyanique	-
16	10	32	Pyocyanique	Colistine 6 millions
17	16	12	Pyocyanique	-
18	?	15	Protéus Mirabilis	-

, RESULTATS					TRAITEMENT ANTERIEUR
COMPLET	PARTIEL	RECHUTE	NUL		
+				I	OXACILLINE PRISTINAMYCINE
+				2	O
+				3	CEFALEXINE
+				4	CEFALOTINE
+				5	COLISTINE GENTAMICINE
+				6	COLISTINE GENTAMICINE
+				7	O
		+		8	COLISTINE CEFALOTINE
+				9	GENTAMICINE
+				10	CEPHALORINDINE AMPICILLINE COLISTINE
+				11	AMPICILLINE
	+			12	PENICILLINE COLISTINE GENTAMICINE
+				13	CEFALOTINE GENTAMICINE
+				14	AMPICILLINE
+				15	COLISTINE CHLORAMPHENICOL GENTAMICINE
+				16	ANTIBIOTHERAPIE polyvalente
+				17	ANTIBIOTHERAPIE polyvalente
			+	18	ANTIBIOTHERAPIE polyvalente

Chapitre V

CONCLUSIONS

[illegible]

Après un rappel situant la CARBENICILLINE parmi les Pénicillines et son étude pharmacocinétique et bactériologique, nous rapportons 18 observations d'infections sévères traitées par la CARBENICILLINE.

Les résultats sont très bons, en particulier sur le Pyocyanique qui pose de graves problèmes en milieu hospitalier; spécialement dans les complications infectieuses, des Hémopathies malignes, que ces complications apparaissent spontanément ou soient provoquées par les thérapeutiques aplasiantes.

Dans un cas, une thérapeutique "à l'aveugle" a mis un leucosique à l'abri de telles complications.

La tolérance a été excellente, avec une réserve en ce qui concerne l'irritation veineuse.

Il est évident que cet antibiotique doit être réservé au traitement des infections graves, à Pseudomonas. Dans toutes les observations présentées, la CARBENICILLINE a prouvé son efficacité et son innocuité.

La possibilité d'apparition de souches résistantes doit obliger au respect strict des règles de posologie et faire envisager parfois, l'association avec un autre produit.

-:-:-:-:-

Chapitre VI

B I B L I O G R A P H I E

France
 Germany
 Greece
 Hungary
 Ireland
 Italy
 Japan
 Korea
 Latvia
 Lithuania
 Luxembourg
 Malta
 Netherlands
 Norway
 Poland
 Portugal
 Romania
 Slovakia
 Slovenia
 Spain
 Sweden
 Switzerland
 Turkey
 United Kingdom
 United States

- I - ACAR J.
Détermination des meilleurs schémas d'administration de la
CARBENICILLINE.
Publ. Monographie Scientifique BEECHAM.
Colloque "Pyopen", PARIS, le 16.I.1971.
- 2 - ACAR J.
La CARBENICILLINE dans le traitement d'infections généralisées
graves et d'infections urinaires à P.
Colloque de PARIS sur la CARBENICILLINE.
PARIS, le 16.I.1971, P. 142-145.
- 3 - ACRED P., BROWN D.M., KNUDSEN E.T.
ROLINSON G.N., SUTHERLAND R.
New semi-synthetic penicillin active against *Pseudomonas aeru-
ginosa*.
Nature G.B., 1967, 215, N° 5096, 25-30.
- 4 - AGARWAL K.C.
In vitro combined activity of CARBENICILLIN and Gentamicin on
Pseudomonas aeruginosa.
Post-grad. inst. med. educ. res., Chandigarh.
Indian J. med. Res, India, 1971, 59, N° 8,
1177-1183, 2 pl. h. t., bibl., 14 ref.
- 5 - AYLIFFE G.A.J., LOWBURY E.T.L., ROE E.
Transferable CARBENICILLIN resistance in *Pseudomonas aeruginosa*.
Birmingham accident hosp.
Nature new Biol., G.B., 1972, 235,
N° 57, 141, bibli., 6 ref.
- 6 - BAMBERGER J.
La CARBENICILLINE dans un cas de méningite et de septicémie
à *Pseudomonas* chez un nouveau-né.
Colloque Pyopen, PARIS, le 16.I.1972, P. 145-147.
- 7 - BASTIN R., CHARMOT G., VILDE J.L.
Maladies infectieuses et parasitaires, aperçues sur l'actualité
en 1972.
Rev. Prat., 1972, 22, 27, 21.IO.1972.

- 8 - BELL S.M., SMITH D.D.
Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to CARBENICILLIN.
Lancet, 1969, 2, 753-754.
- 9 - BERTAGGIA A., NEGRI M. de
Sensibilité in vitro alla CARBENICILLINA di 32 ceppi *Pseudomonas aeruginosa*.
G. Mal. infett. parassit. Ital., 1971, 23.
N  II, 1047-1050, bibl., II ref.
- 10 - BERTOYE A., WOHRLE R.
La CARBENICILLINE : données récentes sur son utilisation.
Lyon Med., 1971, 225, N  spécial, 137-140.
- 11 - BLANCHART J.
La CARBENICILLINE en urologie.
Colloque de Paris sur la CARBENICILLINE.
PARIS, 1e 16.1.1971, P. 134-136.
- 12 - BODEY G.P., RODRIGUEZ V., WHITECAR J.P.
Les infections graves chez les leucémiques.
Considérations sur l'antibiothérapie.
Comptes rendus du symposium de New-York
12 Juillet 1969, P. 19-82.
EXCERPTA MEDICA FOUNDATION.
- 13 - BODEY G.P. MD., WHITECAR J.P. MD.,
MIDDLEMAN E., RODRIGUEZ V. MD,
Traitement des infections à *Pseudomonas* par la CARBENICILLINE.
JAMA, Oct. 4 1971, vol. 218, N  I.
- 14 - BOHIGIAN G., OKUMOTO M., VALENTON M.
Experimental *Pseudomonas* keratitis. Treatment with and evaluation of CARBENICILLIN and Gentamicin in combination.
Arch. Ophthalmol., U.S.A., 1971, 86.
N  4, 432-437, bibl., 27 ref.

- I5 - BOXERBAUM B., DOERSHUK C.F., PITTMAN S., MATTHEWS L.W.
Efficacy and tolerance of CARBENICILLIN in patients with
cystic fibrosis.
In : Antimicrobial Agents Chemotherapy, Proc. 8 th intersci.
conf. New York, N.Y., U.S.A., 1968.
Bethesda, Amer. Soc. Microbiol., 1969.
26 x I8,5, 292-5, bibl., 10 ref.
- I6 - BOXERBAUM B., DOERSHUK C.F., MATTHEWS K.W.
Use of CARBENICILLIN in patients with cystic fibrosis.
J. Infect. Dis., 1970, I22, 59-61, suppl.
- I7 - BRUMFITT, PERCIVAL A., LEIGH D.A.
Clinical and laboratory studies with CARBENICILLIN.
The Lancet 1967, I, I289-93.
- I8 - CAREDDU P., ROSASCHINO F.
La CARBENICILLINA nelle infezioni batteriche in pediatria.
20 clinic pediatr., Univ. Milano.
G. Mal. infett. parassit., Ital., 1971, 23
N° II, 1055-1058, bibl., II ref. PED.
- I9 - CURRERI P.W., LINDBERG R.B., DI VICENTI F.C., PRUITT B.A. Jr
Intravenous administration of CARBENICILLIN for septicaemia
due to Pseudomonas aeruginosa following thermal injury.
Brooke Army med. Center, Fort Sam Houston,
Tex., U.S.A..
J. infect. Dis, U.S.A., 1970, I22, suppl.,
40-7, bibl., 15 ref.
- 20 - DALTON A.C., PLAUT M.E.
Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa to Colistin combined
with CARBENICILLIN or Sulfamethoxazole.
Amer. J. Med. Sci., U.S.A., 1971, 261,
N° 6, 335-40, bibl., 26 ref.
- 21 - DAVER B.M.
Septicaemia in the burned patient.
Brit. J. plast. Surg., G.B., 1971, 24,
N° 3, 280-281, bibl., 8 ref.

- 22 - DEMOS CH.H., BRYAN J.E.
Etude clinique du "Pyopen" dans le traitement des infections des voies urinaires.
Symposium New York, Juillet 1969, P. 60-67.
EXCERPTA MEDICA FOUNDATION.
- 23 - DUMA R.J., WARNER J.E., UTZ J.P.
La CARBENICILLINE dans les infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa*.
Symposium New York, Juillet 1969, P. 17-28.
EXCERPTA MEDICA FOUNDATION.
- 24 - DUVAL J., MATHIEU-SAINT-LAURENT P., SOUSSY C.
Associations d'antibiotiques actives sur *Pseudomonas aeruginosa*.
Serv. Bacteriol.-Virol.,
Fac. Méd., Paris-Créteil, Fr.
Sem. Hôp., Pathol. Biol., Fr., 1971, 19
N° 11-12/13-14, 637-48, bibl. 13 ref.
- 25 - DUVAL J.
Y-a-t'il des bases in vitro à l'utilisation de la CARBENICILLINE en association ?
Colloque "Pyopen", PARIS le 18.1.1971, P. 70-85.
- 26 - EICKHOFF T.C., MARKS M.I.
Carbenicillin in therapy of systematic infections due to *Pseudomonas*.
Univ. Colorado med. Center, Denver, Colo, U.S.A.
J. infect. Dis., U.S.A., 1970, 122.
suppl., 84-9, bibl., 1 ref.
- 27 - ENGLISH A.R.
Laboratory studies with CARBENICILLIN.
In : Antimicrobial Agents Chemotherapy Proc. 8 th intersci. Conf. New York, N.Y., U.S.A., 1968.
Bethesda, Amer. Soc. Microbiol. 1969
26 x 18,5, 482-8, bibl., 10 ref.

- 28 - HALFER G.
La CARBENICILLINA nelle tossinfezioni neonatali da stafilo-
cocco.
Osp. civ. Bolzano.
G. Mal. infett. parassit., Ital., 1971, 23.
N° II 1059-1063, bibl., 6 ref.
- 29 HOFFMAN T.A., BULLOCK W.E.
CARBENICILLIN in therapy of Pseudomonas and other Gram negati-
ve bacillary infections.
Ann-intern. Med., 1970, 73, 165-171.
- 30 - HOFFMAN T., CESTERO R., BULLOCK W.
Pharmacodynamics of CARBENICILLIN in hepatic and renal
failure.
Clin. Res., 1969, XVII, 369.
- 31 - HOLMES K.K., CLARK H., SILVERBLATT F., TURCK M.
Emergence of resistance in Pseudomonas during CARBENICILLIN
therapy.
Dept. Med., Univ. Washington Sch. Med., Seattle,
Wash., U.S.A.
- 32 - HUANG N.N., HILLER E.J., MACRI C.M., CAPITANIO M., CUNDY K.R.
CARBENICILLIN in patients with cystic fibrosis : Clinical
pharmacology and therapeutic evaluation.
Dept. Pediatr., Temple Univ. Sch. Med.,
Philadelphia, Pa, U.S.A.
J. Pediatr., U.S.A., 1971, 78,
N° 2, 338-45, bibl., 5 ref.
- 33 - JORDAN M.C., STANDIFORD H.C., KIRBY W.M.M.
Carbenicillin in treatment of severe infections due to Pseu-
domonas.
Dept. Med., Univ. Washington Sch. Med.,
Seattle, Wash., U.S.A.
J. infect. Dis., U.S.A., 1970, 122, suppl.
96-103, bibl., 18 ref.

34 - KAHN

La CARBENICILLINE dans les surinfections graves chez les leucémiques.

Publ. Monographie Scientifique BEECHAM.

Colloque "Pyopen", PARIS, le 16.1.1971.

35 - KLASTERSKY J., SWINGS G., DANEAU D.

Antimicrobial activity of the CARBENICILLINE/Gentamicin combination against Gram négative bacilli.

Amer. J. Med. Sci., U.S.A., 1970, 260,

N° 6, 373-80, bibl. 16 réf.

36 - KLASTERSKY J., CAPPEL R., DEBUSSCHER L.

Evaluation of Gentamicin with Carbenicillin in infection due to Gram negative bacilli.

Curr. Therapeut. Res., U.S.A., 1971, 13,

N° 3, 174-81, bibl. 14 ref.

37 - KLASTERSKY J., CAPPEL R., DEBUSSCHER L.,

DANEAU D., SWINGS G.

Use of CARBENICILLIN and polymyxin B for therapy of Gram negative bacilli infections.

Chemotherapy, Schwitz., 1971, 16,

N° 4, 269-75, bibl., 8 ref.

38 - KLASTERSKY J., CAPPEL R., DEBUSSCHER L.

CARBENICILLIN : activity in vitro and blood levels after intravenous administration.

Arch. internation. Pharmacodyn. Therap.,

Belg., 1971, 192, N° 2, 365-369, bibl., 8 ref.

39 - KLASTERSKY J., VAMECQ G., CAPPEL R.

SWINGS G., VAN DEN BORRE L.

Effects of the combinaison of Gentamycin and CARBENICILLIN on the bactericidal activity of Serum.

J. Infect. Dis., U.S.A., 1972, 125.

N° 2, 183-186, bibl., 13 ref.

- 40 - KNUDSEN E.T., ROLINSON G.N., SUTHERLAND R.
CARBENICILLIN : a new semi-synthetic penicillin active against
Pseudomonas aeruginosa.
Brit. Med. J., 1967, 2-3,
N° 5557, 75-78.
- 41 - LINDBERG R.B., CURRERI P.W., PRUITT B.A. Jr.
Microbiology of burns treated with CARBENICILLIN :
experimental and clinical observations.
Brooke Army Med., Center, Fort Sam Houston,
Tex., U.S.A.
I. Infect. Dis., U.S.A., 1970, 122, suppl.,
34-9, bibl., 9 ref.
- 42 - LOWBURY E.J.O., KIDSON A., LILLY H.A.,
AYLIFFE G.A., JONES R.J.
Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics :
emergence of strains highly resistant to CARBENICILLIN.
Lancet, 1969, 2, 448-452.
- 43 - LYNN B.
Propriétés physico-chimiques et aspects pharmaceutiques de
la CARBENICILLINE.
Medical Dept. Beecham Research
Laboratory Brentford, Middx, Angle.
Colloque "Pyopen", Paris le 16.I.1971.
- 44 - LYNN B.
Pharmaceutical aspects of semi-synthetic penicillins.
J. Hosp. Pharm., 1970, 28, 71-86.
- 45 - MAI K., ECKARDT R.
Die experimentelle Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* und
ihre Beeinflussung durch CARBENICILLIN und Antiserum.
Untersuchungen über Dosis-Wirkungs-Beziehungen.
Inst. Med. Mikrobiol. immunol., Univ. Hamburg,
2 000 Hamburg.
Arzneimittel Forsch., Dtsch., 1972, 22,
N° 4, 809-813, bibl., 37 ref., res. angl.

- 46 - Malfatti S., Dardini C., Silvi G.
Esperienze cliniche di terapia con CARBENICILLINA in infezioni di *Pseudomonas aeruginosa*.
G. Mal., infett. parassit., Ital., 1971, 23,
N° II, 1063-1068, bibl., 10 ref.
- 47 - Mc Laughlin J.E., Reeves D.S.
Clinical and Laboratory evidence for inactivation of Gentamicin by CARBENICILLIN.
St. Mary's Hosp. Med. Sch., London, G.B.
Lancet, G.B., 1971,
N° 7693, 261-4, bibl. 9 ref.
- 48 - Meyers B.R., Sabbaj J., Weinstein L.
Bacteriological, pharmacological, and clinical studies of CARBENICILLIN.
Arch. inter. Med., 1970, 125, 282-286.
- 49 - Mollet M.
Toxicologie de la CARBENICILLINE.
Colloque "Pyopen", PARIS le 16.I.1971, P. 42-51.
- 50 - Nelson J.D.
Carbenicillin Therapy of Infections due to *Pseudomonas* in children.
Dept. Pediatr., Univ. Texas, Med. Sch.,
Dallas, Texas, U.S.A.
J. infect. Dis., U.S.A., 1970, 122, suppl.
48-58, bibl., 8 ref.
- 51 - Nunnery A.W., Hamilton W.D., Riley H.D.
CARBENICILLIN : in vivo synergism and combined therapy.
J. Infect. Dis., 1970, 122, 78-83 suppl.
- 52 - Perez de Salazar J.L., Ruiz Velasco V.,
Trujillo R., Espinoza Vasquez R.
Resultado en el tratamiento del aborto septico con CARBENICILLINA.
Cent. Med. La Raza, I.M.S.S., Mexico.
Ginecol. Obstetr. Mexico, Mex., 1971, 30,
N° 177, 31-32.

- 53 - PHAIR J.P., WATANAKUNAKORN C., BANNISTER T.
In vivo susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to
CARBENICILLIN and Gentamicin.
Appl. Microbiol., 1969, 18, 303-306.
- 54 - PHAIR J.P., TAN J.S., WATANAKUNAKORN C.
SCHWAB L., SANDERS L.W.
CARBENICILLIN treatment of *Pseudomonas* pulmonary infection.
Use in children with cystic fibrosis.
Cincinnati General Hosp., Cincinnati, U.S.A.
Amer. J. Dis. Child., U.S.A., 1970, 120,
N° 1, 22-5, bibl., 15 ref.
- 55 - PINES A., RAAFT H., SIDDIQUI G.M., GREENFIELD J.S.B.
Treatment of severe pseudomonas infection, of the bronchi
Brit. Med. J., 1970, 1, 663-665.
- 56 - POTY F., GOZE A., GAGNON P.
Infections resistance to CARBENICILLIN in *Proteus* Rettgeri :
occurrence of two different penicillases in the Same Strain.
J. Antibiot. Jap., 1971, 24,
N° 4, 271-2, bibl., 3 ref.
- 57 - PRATT L.B., DUGGER D.L.
Treatment of *Pseudomonas* infections in leukemic children
with CARBENICILLIN and Colistin.
Curr. Therapeut. Res., U.S.A., 1971, 13,
N° 3, 182-7, bibl., 18 ref.
- 58 - RODRIGUEZ V., WHITECAR J.P. Jr, BODEY G.P.
Therapy of Infections with the combination of CARBENICILLIN
and Gentamicin.
Dept. develop. Therap., Univ. Texas, Houston,
Tex. U.S.A.
Antimicrob. Agents Chemotherapy, U.S.A.,
1969 paru 1970, 386-90, bibl., 21 ref.
- 59 - ROLINSON G.N.
Nouvelles acquisitions dans la thérapeutique des infections
à *Pseudomonas* et *Proteus*.
To CARBENICILLIN Symposium New York, 12.7.1969.
Publ. EXCERPTA MEDICAL FOUNDATION 1970.

- 60 - ROSA F. de, ISACCHI G.
Su due casi di batteriemia da *Pseudomona aeruginosa* in emopatici trattati con CARBENICILLINA.
I er clin. mal. infett., Univ. Roma.
G. Mal. infett., parassitt, Ital., 1971, 23,
N° II, 1071-1074, bibl., II ref.
- 61 - ROSA F. de
Prime esperienze personali di terapia con CARBENICILLINA nelle infezioni urinarie da *Pseudomonas aeruginosa*.
I er clin. Mal. infett., Univ. Roma.
G. Mal. infett., parassit., Ital., 1971, 23,
N° II, 1068-1070, bibl., IO ref.
- 62 - ROSDAHL V.T., ROSDAHL N.
Minimum inhibitory concentrations of CARBENICILLIN against *Pseudomonas aeruginosa*. Investigations on the inoculum effect.
Chemotherapy, Switz., 1971, 16,
N° I, 18-28, bibl., 16 ref.
- 63 - ROSS S., KRAYBILL E.N., WAHEED KHAN
Treatment of *Proteus* meningitis with CARBENICILLIN : a report of four cases.
Children's Hosp., Washington, D.C., U.S.A.
J. infect. Dis., U.S.A., 1970, 122 suppl.,
62-74, bibl., 5 ref.
- 64 - SABATH L.D.
Considérations sur les problèmes des infections à *Pseudomonas* du tractus urinaire.
Symposium New York, Juillet 1969, P. 47-60.
EXCERPTA MEDICA FOUNDATION.
- 65 - SAKAI K., MATSUMOTO M., NAKAO J.I.
Laboratory and clinical studies of CARBENICILLIN.
Chemotherapy, 1969, 17, 1213-1217.

- 66 - SCHIMPF S., SATTERLEE W., YOUNG V.M., SERPICK A.
Empiric therapy with CARBENICILLIN and Gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia.
New Engl. J. Med., U.S.A., 1971, 284.
N° 19, 1961-5, bibl., 16 ref.
- 67 - SCHULKIND M.L., ADLER W.H.
La CARBENICILLINE dans le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* chez les enfants.
Symposium New York, Juillet 1969, P. 35-47.
EXCERPTA MEDICA FOUNDATION.
- 68 - SILVERBLATT F., TURCK M.
Laboratory and clinical evaluation of CARBENICILLIN (carboxy benzyl penicillin).
In : Antimicrob. Agents chemotherapy, Proc. 8 th intersci. Conf. New York, N.Y., U.S.A., 1968.
Bethesda, Amer. Soc. Microbiol., 1969.
26 x 18,5, 279-85, bibl., 7 ref.
- 69 - SLOCOMBE B., SUTHERLAND R.
 β Lactamase activity and resistance to Ampicillin, CARBENICILLIN and Cephaloridin of *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Citrobacter*.
Beecham Res. lab., Betchworth, Surrey, Engl.
Antimicrob. Agents Chemotherapy, U.S.A., 1969 paru 1970, 72-85, bibl., 18 ref.
- 70 - SMITH C.B., WILFERT J.N., DANS P.E., KURRUS T.A., FINLAND M.
In vitro activity of CARBENICILLIN and results of treatment of infections due to *Pseudomonas* with CARBENICILLIN Singly and in combination with Gentamicin.
Boston City Hosp., Boston, Mass., U.S.A.
J. Infect. Dis., U.S.A., 1970, 122, suppl., 14-28, bibl. 22 ref.
- 71 - SOLBERG C.O., KJELLSTRAND K.M., MATSEN J.M.
CARBENICILLIN therapy of severe *Pseudomonas aeruginosa* infections.
J. Chron. Dis., G.B., 1971, 24,
N° 1, 19-28, bibl., 23 ref.

- 72 - STANDIFORD H.C., KIND A.C., KIRBY W.M.M.
Laboratory and clinical studies of CARBENICILLIN against Gram negative bacilli.
In : Antimicrob. Agents Chemotherapy, Proc. 8th intersci. Conf. New York, N.Y., U.S.A., 1968, Bethesda, Amer. Soc. Microbiol., 1969, 26 x 18,5, 286-91, bibl. 8 ref.
- 73 - STRATFORD B.C.
Traitement antibiotique de la septicémie chez les malades atteints de leucémie aigüe;
Comptes rendus du Symposium de New York, 12 Juillet 1969, P. 88.
EXCERPTA MEDICA FOUNDATION.
- 74 - SWARZ H., NEU H.C.
Infections pulmonaires aigües et chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* de l'adulte et l'enfant.
Symposium New York, Juillet 1969, P. 28-35, EXCERPTA MEDICA FOUNDATION.
- 75 - SYKES R.B., RICHMOND M.H.
R factors, lactamase and CARBENICILLIN resistant *Pseudomonas aeruginosa*.
Lancet, G.B., 1971, 2, N° 7720, 342-344, bibl., 14 ref.
- 76 - THOMAS A.H., BROADBRIDGE R.A.
The nature of Carbenicillin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*.
Nat., Inst. Med. res., Mill Hill, London.
J. gen. Microbiol., G.B., 1972, 70, N° 2, 231-241, bibl., 1 p. 1/2.
- 77 - TRAUB W.H., RAYMOND E.A.
Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to CARBENICILLIN.
Bowman Gray Sch. Med., Winston-Salem, N.C., U.S.A.
Appl. Microbiol., U.S.A., 1970, 20, N° 4, 630-2, bibl., 13 ref.

- 78 - TRAUB W.H., RAYMOND E.A.
Interpretation of diffusion susceptibility data obtained
with 50 μ g CARBENICILLIN discs against Gram negative organisms.
Bowman Gray Sch. Med., Winston. Salem, N.C.
Appl. Microbiol. U.S.A., 1971, 22, NO5,
862-864, bibl., 8 ref.
- 79 - TURCK M., SILVERBLATT F., CLARK H., HOLMES K.
The role of CARBENICILLIN in treatment of infections of the
urinary tract.
Dept. Med., Univ. Washington, Seattle, Wash., U.S.A.
J. infect. Dis., U.S.A., 1970, 122,
suppl., 29-33, bibl., 6 ref.
- 80 - VENTURINI G.
La CARBENICILLINA nel trattamento delle pielonefriti e
delle sepsi delle vie urinarie.
Grazz. Med. Ital., Ital., 1971, 130,
N° 4, 137-41, bibl., 12 ref.
- 81 - VILAIN R.
La CARBENICILLINE dans des cas de plaies suppurées en milieu
chirurgical.
Colloque CARBENICILLINE, PARIS, le 16.I.1971,
P. 153-157.
- 82 - J.L. WILDE, DUPONT B.
Antibiotherapie et Pyocyanique.
Revue Med. N° 26.
- 83 - WYMOLA F., JANOVSKA D., BUDA J.
Antimikrobielle Wirkung des Blutserums nach simultaner
Applikation von Gentamizin und CARBENIZILLIN.
Zbl. Bakteriол. Parasitenkunde Infekt. Krankh.
Hyg., 1, Dtsch., 1971, 216,
N° 3, 345-9, bibl., 6 ref.

- 84 - WYMOLA F., JANOVSKA D., BUDA J.
Blood Serum antibacterial activity after simultaneous administration of GENTAMICIN and CARBENICILLIN.
J. HYG., Epidemiol. Microbiol. Immunol.,
Czechosl., 1971, 15,
N° 3, 334-338, bibl., 6 ref.
- 85 - WEISGERBER C.
La CARBENICILLINE en hématologie.
Colloque "Pyopen", Paris le 16.1.1971.
Monographie Scientifique BEECHAM.
- 86 - WILLIAMS T.W. Jr, GLASGOW N.W.
In vitro activity of CARBENICILLIN against Gram negative bacilli.
In : Antimicrob. Agents Chemotherapy, Proc. 8 th intersci. Conf. New York, N.Y., U.S.A. 1968,
Bethesda, Amer. Soc. Microbiol., 1969,
26 x 18,5, 388-91, bibl., 9 ref.
- 87 - 3 100 Wyman Park Drive, Baltimore, Md.
CARBENICILLIN and Gentamicin in suspected sepsis.
Clin. Med., U.S.A., 1971, 78, N° 8, 10-11.
- 88 - YOURASSOWSKY E., MONSIEUR R.
The kinetics of the action of CARBENICILLIN on Pseudomonas aeruginosa in plasma.
Queen Elisabeth Med. Found. Brussels, Belg.
Chemotherapy, Switz., 1970, 15,
N° 6, 379-83, bibl. 2 ref.
- 89 - YUCE K., VAN ROOYEN C.E.
CARBENICILLIN and Gentamicin in the treatment of Pseudomonas aeruginosa infection.
Dep. Microbiol., Dalhousie Univ., Halifax, N.S.
Canad. Med. Ass. J., Canada, 1971, 105,
N° 9, 919-922, bibl., 25 ref.

90 - ZECH P.

La CARBENICILLINE EN néphrologie.

Colloque de Paris sur la CARBENICILLINE.

PARIS, le 16.1.1971, P. 165-167.

91 - ZEMELMAN R., OLIVARI E.

CARBENICILLIN and inhibitor of β lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*.

Inst. Scienc. Medico-biol., Univ., Concepcion, Chile.

Nature new biolo., G.B., 1972, 235.

N° 56, 121-122, bibl., 8 ref.

92 - SOUSSY C.J.

Le traitement antibiotique des infections dues au bacille Pyocyane.

Thèse pour le Doctorat en médecine, année 1971,

Fac. Med. Créteil.

93 - BROCHARD D.

Etude du taux sérique de la CARBENICILLINE chez les malades en insuffisance rénale en hemodialyse périodique et sous dialyse péritonéale.

Thèse pour le Doctorat en Médecine, année 1971-1972,

Université de NANTES.

-:-:-:-:-

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université de CAEN

